



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Aplicações Clínicas e Estratégias de Formulação
da Insulina Intranasal**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Cátia Maria Vaz Pereira Valente

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

Orientador: Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Covilhã, junho de 2015

Aos meus pais, irmão e namorado.

Agradecimentos

Terminada esta etapa em que concretizo o grande sonho de ser farmacêutica, as palavras tendem a escassear para agradecer a todas as pessoas (que felizmente são muitas) que me acompanharam nesta longa caminhada.

O meu maior agradecimento é, sem dúvida, dirigido aos meus pais, irmão e namorado, os grandes pilares da minha vida. Aos meus pais, pelo seu amor incondicional, pela força que sempre me transmitiram para que fosse capaz de seguir este sonho e, pela vida de sacrifício para que nunca me faltasse nada. Ao meu irmão, o meu grande orgulho, pela pessoa incrível que é, por todo o carinho, força, ajuda e dedicação e pela cumplicidade que tão bem nos caracteriza. Ao meu namorado, o meu verdadeiro porto de abrigo, que embarcou comigo nesta viagem desde o primeiro dia e que todos os dias me mostra como sou a pessoa mais feliz do mundo.

À Professora Doutora Adriana Santos, por todo o apoio, paciência, empenho e dedicação transmitidos ao longo deste trabalho. Mais do que uma orientadora, foi sem dúvida uma amiga.

À Farmácia Sant'Ana, representada pela Doutora Paula Bártolo, um profundo agradecimento pela forma calorosa como me acolheram, por toda a amabilidade, carinho, ajuda e compreensão. Não tenho palavras para descrever a felicidade e o orgulho que sinto por ter realizado o estágio convosco. Mais do que excelentes profissionais de saúde, conheci pessoas incríveis, que me fazem acreditar que é possível fazer sempre mais e melhor. Para além de todos os conhecimentos adquiridos, trouxe também o coração cheio.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, representados pela Doutora Olímpia Fonseca, por todos os conhecimentos transmitidos e pela forma amável como me receberam.

A todos os meus amigos, aos de sempre e àqueles que a Covilhã me deu, por toda a amizade, por todos os momentos partilhados, pelas palavras de força e de incentivo, pelas gargalhadas e pelos desabafos. São os melhores e fazem-me sentir imensamente feliz.

Por fim, e não menos importante, queria agradecer a todos aqueles que se cruzaram comigo e contribuíram de alguma forma para que tudo isto fosse possível.

*“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida.”*

António Gedeão

Resumo

O presente relatório de estágio está dividido em três capítulos, referentes à experiência profissionalizante nas vertentes de investigação, farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

O primeiro capítulo, enquadrado na vertente de investigação, descreve as principais aplicações clínicas da insulina intranasal e as suas estratégias de formulação. Enquanto hormona, a insulina tem como função regular o metabolismo dos hidratos de carbono, sendo utilizada como agente terapêutico na diabetes *mellitus*. Dadas as características peptídicas que limitam a sua administração à via subcutânea, novas vias têm vindo a ser estudadas, surgindo um grande interesse pela via nasal. Neste sentido, com este trabalho pretende-se rever as várias aplicações da insulina por via nasal (efeito sistémico vs. efeito central) e analisar a sua eficácia, segurança e perspectiva de comercialização enquanto agente terapêutico. Constatou-se que a nível sistémico, a insulina é essencialmente utilizada para o tratamento da diabetes *mellitus*, tendo-se desenvolvido uma formulação com insulina humana recombinante adaptada à via intranasal, a NasulinTM. Com base em resultados pré-clínicos e clínicos, foi proposto que a doença de *Alzheimer* pode ser um alvo terapêutico para a insulina a nível central, havendo dados que apontam no sentido de melhoria no processo de memória e cognição.

O segundo capítulo, referente ao estágio em farmácia hospitalar, reflete as atividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos durante o período de estágio no Centro Hospitalar Cova da Beira, no período de 26 de Janeiro a 20 de Março de 2015, num total de oito semanas.

O terceiro capítulo, incluído na experiência profissionalizante em farmácia comunitária, descreve as atividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos durante o período de estágio na farmácia Sant'Ana, no período de 23 de março a 12 de junho de 2015, num total de doze semanas.

Palavras-chave

Insulina; Aplicações clínicas; Via intranasal; Estratégias de formulação; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

The present thesis is divided in three chapters which relate to professional experience in the areas of research, hospital and community pharmacy.

The first chapter, related to the research area, describes the main clinical applications of intranasal insulin and their formulation strategies. As a hormone, insulin regulates the carbohydrates' metabolism being therefore used as a therapeutic agent in diabetes *mellitus*. Taking into account the peptides' characteristics, which limit their subcutaneous administration, new ways of administration have been studied, being the intranasal route the most promising one. The aims of this report were to review several applications of nasal insulin (systemic vs. central effects) and analyze their effectiveness, security and perspective of marketing as a therapeutic agent. Insulin is mainly used to treat diabetes *mellitus*, being developed an intranasal formulation with human recombinant insulin, Nasulin™. Based on pre clinic and clinic results, it has been theorized that the *Alzheimer's* disease can be a target to insulin's central action resulting in improvements in memory and cognitive processes.

The second chapter, concerning to the hospital pharmacy internship, reflects the activities developed and the acquired knowledge during the internship in Hospital Centre of Cova da Beira, between January 26th and March 20th , 8 weeks in total.

The third chapter, regarding the professional experience in community pharmacy, describes the activities developed and the acquired knowledge during the internship in Sant'Ana pharmacy, between March 23th and June 12th, 12 weeks in total.

Keywords

Insulin; Clinical applications; Intranasal route; Formulation strategies; Community pharmacy; Hospital pharmacy.

Índice

Capítulo I - Aplicações Clínicas e Estratégias de Formulação da Insulina Intranasal	1
1. Introdução	1
1.1. Insulina	2
1.1.1. Insulinas de Ação Curta	4
1.1.1.1. Insulina Humana Regular (solúvel)	4
1.1.1.2. Análogos de Insulina de Ação Rápida	4
1.1.2. Insulinas de Ação Intermédia	6
1.1.3. Análogos de Insulina de Longa Duração	7
1.2. Via Nasal	8
2. Objetivos	11
3. Material e Métodos	11
4. Resultados e Discussão	11
4.1. Diabetes <i>mellitus</i>	13
4.2. Aplicação Clínica da Insulina Intranasal na doença de <i>Alzheimer</i>	15
4.3. Formulações de Insulina usadas nos Ensaios Clínicos	21
4.4. Insulina Humana Recombinante por via nasal - Nasulin™	22
4.5. Outras estratégias de formulação	23
4.6. Insulina: Eficácia, Segurança Clínica e Perspetivas Futuras	26
5. Conclusão	27
Capítulo II - Farmácia Hospitalar	28
1. Introdução	28
2. Organização e Gestão dos SF	28
2.1. Seleção de medicamentos	28
2.2. Aquisição de medicamentos	29
2.3. Receção dos produtos farmacêuticos	30
2.4. Armazenamento	31
3. Distribuição	32
3.1. Distribuição Tradicional	33
3.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	33
3.2.1. Sistema de reposição por carregamento e troca de carros	33
3.2.2. Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i> ™	34
3.3. Distribuição individual diária em dose unitária	34
3.4. Distribuição em regime de ambulatório	37
3.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial	39
3.5.1. Circuito de medicamentos hemoderivados	39
3.5.2. Circuito de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	41

4. Farmacotecnia	42
4.1. Preparações farmacêuticas estéreis de citotóxicos injetáveis e biológicos	43
4.2. Preparações farmacêuticas estéreis de nutrição parentérica (NP) e de outras soluções estéreis	46
4.3. Preparações farmacêuticas não estéreis	47
4.4. Reembalagem	49
4.5. Preparação de água purificada	50
5. Farmácia clínica	50
5.1. Visitas clínicas	51
5.2. Informação do medicamento	51
5.3. Reconciliação terapêutica	52
5.4. Farmacovigilância	53
5.5. Farmacocinética	53
5.6. Ensaio clínicos	54
6. Comissões técnicas	55
7. Conclusão	56
Capítulo III - Farmácia Comunitária	57
1. Introdução	57
2. Organização da Farmácia Sant'Ana	57
2.1. Recursos humanos	57
2.2. Instalações e equipamento	59
3. Informação e documentação científica	60
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	61
5. Aprovisionamento e armazenamento	62
5.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor	62
5.2. Receção e verificação das encomendas	63
5.3. Reclamações e devoluções	64
5.4. Armazenamento	65
5.5. Controlo do <i>stock</i> e gestão dos prazos de validade	66
6. Atendimento	66
6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	67
6.2. Farmacovigilância	67
6.3. VALORMED	68
6.4. Dispensa de medicamentos	68
6.4.1. Dispensa de medicamentos com receita médica	69
6.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial	71
6.4.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) em venda suspensa	72
6.5. Automedicação e indicação terapêutica	73

6.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	74
6.6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	74
6.6.2. Produtos para alimentação especial e dietética	75
6.6.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	76
6.6.4. Medicamentos de uso veterinário (MUV)	77
6.6.5. Dispositivos médicos	77
7. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia	78
7.1. Glicemia	78
7.2. Pressão arterial	79
7.3. Colesterol total e triglicéridos	80
8. Preparação de medicamentos	80
9. Contabilidade e gestão	82
10. Conclusão	83
Bibliografia	84
Capítulo I	84
Capítulo II	87
Capítulo III	89
Anexos	92
Anexo 1.1	92
Anexo 2.1	93
Anexo 2.2	94
Anexo 2.3	95
Anexo 2.4	96
Anexo 2.5	97
Anexo 2.6	98
Anexo 2.7	99
Anexo 2.8	100

Lista de Figuras

Figura 1.1: Estrutura química da insulina.

Figura 1.2: Representação aproximada das farmacocinéticas das insulinas humanas e dos seus análogos.

Figura 1.3: Mecanismos de entrega da insulina intranasal ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Figura 1.4: Número cumulativo de ensaios clínicos com insulina intranasal ao longo do tempo.

Figura 1.5: Fases dos ensaios clínicos.

Figura 1.6: Aplicações clínicas da insulina intranasal com ação sistémica.

Figura 1.7: Aplicações clínicas da insulina intranasal com ação central.

Figura 1.8: Formulações de insulina utilizadas nos ensaios clínicos com ação sistémica.

Figura 1.9: Formulações de insulina utilizadas nos ensaios clínicos com ação central.

Figura 2.1: Processo de DDIDU.

Lista de Tabelas

Tabela 1.1:Tipos de insulinas de ação curta comercializadas em Portugal.

Tabela 1.2:Tipos de insulinas de ação intermédia comercializadas em Portugal.

Tabela 1.3:Tipos de insulinas de ação prolongada comercializadas em Portugal.

Tabela 1.4: Ensaio Clínico utilizando insulina intranasal com vista a uma ação sistémica.

Tabela 1.5: Ensaio Clínico utilizando insulina intranasal com vista a uma ação central, no *Alzheimer*.

Tabela 1.6: Ensaio Clínico utilizando insulina intranasal com vista a uma ação central, na Diabetes e na Esquizofrenia.

Tabela 2.1: Esquema posológico testados para a vancomicina através da aplicação informática Abbottbase PKS.

Tabela 3.1: Valores de referência para a glicémia.

Tabela 3.2: Valores de referência para a pressão arterial.

Lista de Acrónimos e Siglas

AB	Beta-amiloide
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amiloide
AT	Assistente Técnica
AUE	Autorização de Utilização Especial
BHE	Barreira hematoencefálica
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CDs	Ciclodextrinas
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFALH	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CSF	Líquido cefalorraquidiano
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DT	Diretor Técnico
EC	Ensaio Clínico
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First expire - First Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GFT	Guia Farmacoterapêutico
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IV	Via endovenosa
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	<i>Look-alike, sound-alike</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica

MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MUV	Medicamento de uso veterinário
NFT	Emaranhados neurofibrilares
NP	Nutrição Parentérica
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn insulin</i>
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PE	Ponto de Encomenda
PEG	Polietilenoglicol
PIC	Preço impresso na cartonagem
PRM	Problema relacionado com o medicamento
PVP	Preço de venda ao público
PZI	<i>Protamine-zinc insulin</i>
RAM	Reações adversas a medicamentos
RCM	Resumo das Características dos Medicamentos
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor dos Ensaios Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SLH	Setor de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TF	Técnico de Farmácia
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VMER	Viatura médica de Emergência e Reanimação

Capítulo I - Aplicações Clínicas e Estratégias de Formulação da Insulina Intranasal

1. Introdução

A insulina é uma hormona peptídica produzida pelas células beta do pâncreas, envolvida na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas (1,2). No que concerne aos hidratos de carbono, a sua função consiste em manter normais os níveis de glucose no sangue. Quando os níveis de glucose se encontram aumentados, as células beta são estimuladas a secretar insulina, a qual aumenta a captação de glucose pelos tecidos-alvo, nomeadamente o músculo, fígado e tecido adiposo. Nestes tecidos, a glucose é convertida em energia, ou caso não seja necessária, ocorre o seu armazenamento na forma de glicogénio, restabelecendo-se os níveis de glicémia (1). A insulina também estimula a produção de proteínas e ácidos gordos. Quando a produção de insulina endógena é insuficiente (diabetes *mellitus* tipo I) torna-se imperativo o seu fornecimento exógeno ao organismo (1).

Em 1921, *Frederick Banting* e *Charles Best* da Universidade de Toronto descobriram e isolaram pela primeira vez esta hormona, constituindo um marco importante para o tratamento da diabetes *mellitus*. Estes supunham que, pela ligação do ducto pancreático, ocorria a degeneração das células produtoras de tripsina (degrada a insulina), mantendo a intactilidade das ilhotas de *Langerhans*. Numa experiência realizada em cães, essa teoria foi verificada, constatando-se que, com a administração do extrato rico em insulina, os níveis de glicémia eram normalizados (3). Assim, a insulina foi introduzida como agente terapêutico para uso humano, sendo inicialmente a sua produção realizada a partir de tecidos de gado bovino e suíno. Entre 1930 e 1940, *Hagedorn*, com o intuito de aumentar o tempo de ação da insulina, acrescentou-lhe protamina, produzindo uma suspensão (estratégia que originou a designação de *Neutral Protamine Hagedorn insulin* - insulina NPH - hoje também conhecida como insulina isofânica). De forma simultânea, *Scott* e *Fisher*, pela adição de zinco, produziram a Insulina protamina-zinco (*Protamine-Zinc insulin* - PZI) (4,5), à qual se seguiu o aparecimento de uma suspensão com cloreto de zinco, desprovida de protamina, conhecida como insulina LENTE (1,4,6). Mais tarde, entre 1970 e 1980, com o desenvolvimento da engenharia genética, esta hormona passou a ser sintetizada de forma recombinante (insulina humana recombinante), sendo produzida em grandes quantidades, o que facilitou a sua comercialização. Em 2000, foram desenvolvidos os análogos de insulina de ação rápida e os análogos de insulina de longa duração (1,7).

Devido ao seu elevado tamanho molecular, hidrofília e baixa permeabilidade, a via de administração preferencial tem sido a subcutânea. Contudo, nos últimos anos novas vias de

É sintetizada pelas células beta do pâncreas sob a forma de pré-pró-insulina, sofrendo uma clivagem e transformando-se, por conseguinte, em pró-insulina, aquando da translocação através da membrana do retículo endoplasmático rugoso. Dentro deste, a proteína é dobrada de modo a formarem-se as três pontes dissulfureto. Posteriormente, no complexo de *Golgi*, a pró-insulina é convertida em insulina, pela remoção do péptido C, transformação catalisada por endopeptidases dependentes de cálcio (1,13,14).

Embora existam diferenças na composição da estrutura primária das várias insulinas comercializadas, estas não comprometem a sua eficácia terapêutica. O enrolamento e o empacotamento numa estrutura tridimensional semelhante, determinados pelas pontes dissulfureto e interações de *Van Der Waals* existentes, são responsáveis pela sua atividade biológica (13-15).

A insulina pode ainda encontrar-se na forma de monómero, dímero ou hexâmero, mediante a sua concentração no meio. Assim, para concentrações mais baixas ($< 0,1 \mu\text{M}$), a insulina encontra-se na forma de monómero, sendo portanto a forma presente em condições fisiológicas, de modo a exercer a sua atividade biológica. Em concentrações superiores (0,6 mM) a insulina está presente na forma de dímero. Os dímeros são formados pela união das superfícies hidrofóbicas de dois monómeros entre os resíduos B23 e B30, sendo que modificações nos resíduos B26-B30 são suficientes para aumentar a tendência para a formação de monómeros (16). Em soluções neutras ou ligeiramente ácidas (pH 4-8), juntamente com iões zinco e em concentrações elevadas, a associação de três dímeros leva à formação da insulina na forma de hexâmeros. Para concentrações superiores a 2 mM, os hexâmeros formam-se independentemente da presença de iões de zinco (5,13-15). Os hexâmeros são compostos por três dímeros agregados em torno de dois iões de zinco, podendo adotar um dos três estados conformacionais, T₆, T_{3R3} e R₆, que diferem na sua simetria e nos arranjos dos oito primeiros resíduos da cadeia B, sendo que o estado T corresponde à conformação alongada e o R à forma de hélice (16).

Tanto os dímeros como os hexâmeros, embora biologicamente inativos, são mais estáveis, sendo estes últimos ainda estabilizados por compostos fenólicos, como o fenol e o meta-cresol. Esta estabilização ocorre pela ligação destes compostos a uma bolsa na interface monómero-monómero, dentro do hexâmero, o que provoca uma mudança estrutural nos resíduos B1-B8, passando de um circuito aberto para uma hélice. Esta alteração dificulta a difusão dos iões zinco para fora do hexâmero, não havendo a sua dissociação em dímeros, o que contribui para o retardamento da ação da insulina no organismo (16,17).

A nível endógeno, os níveis de insulina não são lineares, sendo que maioritariamente é produzida num nível basal, atingindo um pico máximo uma hora após a refeição, retornando aos níveis normais após mais de duas horas. Deste modo, mediante estas variações, que é necessário respeitar de forma a controlar os níveis de glicémia, foram desenvolvidos

diferentes tipos de insulina (1), apresentados na Tabela 1.1, Tabela 1.2 e Tabela 1.3, e descritos adiante. A Figura 1.2 representa as farmacocinéticas dos diferentes tipos de insulina, sendo que as formulações de ação rápida consistem na insulina na forma solúvel. Ao invés, as de longa duração são baseadas em suspensões de insulina na forma cristalina ou amorfa. Este tipo de ação é influenciado pelos adjuvantes utilizados, como os íons zinco, derivados fenólicos e protamina, que favorecem a cristalização da insulina, prolongando a ação da mesma (18).

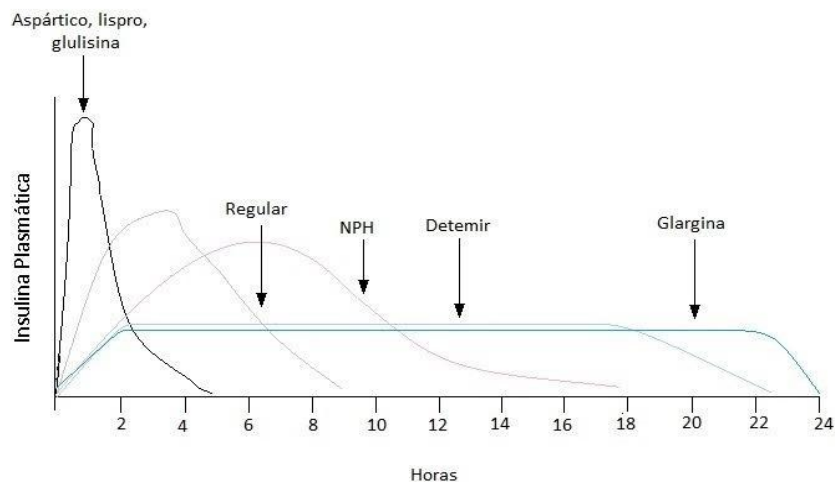


Figura 1.2: Representação aproximada das farmacocinéticas das insulinas humanas e dos seus análogos.

1.1.1. Insulinas de Ação Curta

1.1.1.1. Insulina Humana Regular (solúvel)

A insulina humana solúvel é administrada com o intuito de reduzir o pico de glicemia pós-prandial. Nesse sentido, como tem um início de ação rápido, cerca de 30 a 60 minutos, atingindo um pico de ação de 2-4h e com término entre as 6-8h, é administrada antes das refeições, sendo usual a sua associação com insulina de ação intermédia ou análogos basais (4).

1.1.1.2 Análogos de Insulina de Ação Rápida

Os análogos de insulina de ação rápida foram desenvolvidos com o objetivo de acelerar a absorção da insulina, o que permite minimizar as variações de glicemia após as refeições e, assim, o risco de hipoglicemia pela sua ação relativamente curta (7). O seu início de ação ocorre entre 15 a 30 minutos após a sua administração, com uma duração de 4-5h (1).

Como exemplo destes análogos temos a insulina lispro, aspártico e glulisina, que contêm pequenas alterações em relação à insulina humana. Estas alterações diminuem a sua

tendência para se agrupar em dímeros e hexâmeros, sendo absorvidos para a circulação mais rapidamente. Assim, na insulina lispro, a prolina na posição B28 e a lisina na posição B29 estão invertidas; na insulina aspártico, a prolina na posição B28 foi substituída pelo aspartato; na insulina glulisina, a asparagina na posição B23 é substituída pela lisina e na posição B29 a lisina é trocada pelo glutamato (1,4,7).

A insulina lispro, na presença de zinco ou fenol, forma hexâmeros estáveis, mas com interações monómero-monómero nos dímeros mais fracas, o que possibilita a dissociação mais célere e, conseqüentemente, um início de ação mais rápido e uma menor duração de ação. Relativamente à insulina aspártico, a remoção da prolina B28 enfraquece a ponte de hidrogénio monómero-monómero, diminuindo a dimerização, o que resulta no início de ação precoce e numa menor duração de ação. Por sua vez, a insulina glulisina utiliza a repulsão pelas cargas iguais entre monómeros para promover a destabilização do hexâmero (17).

Tabela 1.1: Tipos de insulinas de ação curta comercializadas em Portugal.

Insulina	Forma Farmacêutica	Dosagens	Associação com outras insulinas	Marca (exemplos no mercado Português)	Titular da AIM	Excipientes específicos ¹ (19)
Insulina humana (solúvel)	Solução Injetável	40 U/ml; 100 U/ml	Sim: + Insulina isofânica	Actrapid®	Novo Nordisk, A/S	Cloreto de zinco Glicerol (20)
				Humulin Regular®	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda	Glicerol (21)
				Insulin Human Winthrop Rapid®	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Fosfato dissódico di-hidratado Glicerol (22,23)
				Insuman Rapid®		
Insulina Aspártico (solúvel)	Solução Injetável	100 U/ml	Sim: + Insulina protamina	NovoRapid® ²	Novo Nordisk, A/S	Fenol Cloreto de zinco Fosfato dissódico di-hidratado Cloreto de sódio Glicerol (24)
Insulina lispro (solúvel)	Solução Injetável	100 U/ml; 200 U/ml	Sim: + Insulina protamina	Humalog®	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda	Fosfato de sódio dibásico.7H ₂ O Óxido de zinco Glicerol (25,26)
				Liprolog®		
Insulina Glulisina	Solução injetável	100 U/ml		Apidra®	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Cloreto de sódio Trometamol Polissorbato 20 (27)

¹ Para além dos excipientes específicos, todas as insulinas de ação curta partilham entre elas os seguintes excipientes: água para preparações injetáveis, metacresol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

² A insulina aspártico é comercializada com o nome de marca NovoRapid® na Europa e NovoLog® nos Estados Unidos da América.

1.1.2. Insulinas de Ação Intermédia

As insulinas de ação intermédia caracterizam-se por um início de ação entre 1-2h, atingindo um pico máximo entre 6-10h e findam a sua ação entre 10-16h. Estão incluídas neste grupo a insulina NPH ou isofânica e a insulina LENTE, sendo que a taxa de absorção se encontra diminuída, na primeira pela adição de protamina e na segunda pela adição de zinco (1,4). Para além destas, pela adição de protamina, as insulinas lispro e aspártico também podem adquirir uma duração de ação maior, podendo ser compreendidas neste grupo.

Tabela 1.2: Tipos de insulinas de ação intermédia comercializadas em Portugal.

Insulina	Forma Farmacêutica	Dosagens	Associação com outras insulinas	Marca (exemplos no mercado Português)	Titular da AIM	Excipientes específicos ¹ (19)
Insulina humana isofânica	Suspensão Injetável	40 U/ml; 100 U/ml	Sim: + Insulina humana solúvel	Humulin NPH®	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda	Fenol Sulfato de protamina Fosfato de sódio dibásico·7H ₂ O Óxido de zinco (28)
				Insulatard®	Novo Nordisk, A/S	Fenol Sulfato de protamina Fosfato de sódio dibásico·7H ₂ O Cloreto de Zinco (29)
				Insulin Human Winthrop Basal®	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Fenol Cloreto de zinco Fosfato dissódico di-hidratado Sulfato de Protamina (22,23,30)
				Insuman Basal®		
				Protaphane®	Novo Nordisk, A/S	
Insulina Lispro (protamina)	Solução ou Suspensão injetável	100 U/ml; 200 U/ml	Insulina Lispro (solúvel +protamina)	Humalog Basal® Liprolog Basal®	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda	Fosfato de sódio dibásico·7H ₂ O Óxido de zinco Sulfato de Protamina (25,26)

¹ Para além dos excipientes específicos, todas as insulinas de ação intermédia partilham entre elas os seguintes excipientes: água para preparações injetáveis, glicerol, metacresol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

1.1.3. Análogos de Insulina de Longa Duração

Os análogos de insulina de longa duração ou basais surgem no sentido de fornecer uma maior aproximação com o perfil de secreção de insulina endógena, diminuindo a variabilidade intra-doença e o risco de hipoglicemia quando comparados com a insulina NPH (4,31). Estes caracterizam-se por um início de ação após cerca de 2h, com um pico entre as 6-20h e com uma duração de 36h (1,4).

Integram este grupo a insulina glargina, detemir e degludec, as quais sofreram alterações estruturais que lhes permitem ter uma absorção mais retardada (1).

A insulina glargina foi a primeira a ser desenvolvida, comportando a adição de dois resíduos de arginina no C-terminal da cadeia B e a substituição da glicina pela asparagina na posição A21, elevando o ponto isoelétrico para cerca de 7, o que resultou na precipitação após administração subcutânea, com maior estabilidade na forma de hexâmero, pautada por uma absorção lenta e um perfil farmacocinético mais estável (7,14).

A insulina detemir foi o segundo análogo de insulina a ser produzido, o qual resultou da exclusão do resíduo de treonina na posição B30 e da adição de uma cadeia lateral de ácido mirístico à lisina na posição B29. Esta cadeia de ácido gordo favorece a auto-associação das moléculas da insulina e a ligação à albumina plasmática, atrasando a libertação da insulina livre e a sua respetiva atividade (1,7).

A insulina degludec é um novo análogo de insulina basal que apresenta uma maior duração de ação comparativamente à glargina ou à detemir. Nesta, o resíduo de treonina na posição B30 foi retirado e foi adicionada uma cadeia lateral de ácido gordo de 16-C à lisina na posição B29, utilizando como ligante o ácido glutâmico (7). Esta modificação possibilita a formação de um depósito solúvel no tecido subcutâneo, através da formação de dihexâmeros na presença de fenol. Estes acumulam-se no tecido subcutâneo, havendo uma posterior difusão dos monómeros de forma lenta, prolongando o tempo de ação (7).

Destes três análogos, a insulina degludec é possivelmente a mais vantajosa, pois apresenta menor variabilidade, menor risco de hipoglicemia noturna e a capacidade de ser misturada com outras insulinas. Para além disso, as insulinas glargina e detemir não se podem associar a outras insulinas. Relativamente à insulina detemir, esta possui uma menor variabilidade, menor hipoglicemia noturna, menor ganho de peso em analogia à insulina glargina, mas necessita de ser administrada em doses maiores e duas vezes ao dia (31).

Tabela 1.3: Tipos de insulinas de ação prolongada comercializadas em Portugal.

Insulina	Forma Farmacêutica	Dosagens	Associação com outras insulinas	Marca (exemplos no mercado Português)	Titular da AIM	Excipientes específicos ¹ (19)
Insulina Degludec	Solução Injetável	100 U/ml 200 U/ml	Insulina Degludec+ Insulina Aspártico Insulina Degludec + Liraglutido	Tresiba®	Novo Nordisk, A/S	Fenol Acetato de Zinco (32)
Insulina Detemir	Solução Injetável	100 U/ml		Levemir®	Novo Nordisk, A/S	Fenol Acetato de Zinco Fosfato dissódico dihidratado Cloreto de Sódio (33)
Insulina Glargina	Solução Injetável	100 U/ml 300 U/ml		Abasria/ Abasaglar®	Eli Lilly Regional Operations GmbH	Óxido de Zinco (34)
				Lantus®	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Cloreto de Zinco (35)
				Toujeo®		Cloreto de Zinco Polissorbato 20 (36)

¹ Para além dos excipientes específicos, todas as insulinas de ação intermédia partilham entre elas os seguintes excipientes: água para preparações injetáveis, glicerol, metacresol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

1.2. Via Nasal

A insulina é administrada essencialmente por via subcutânea, devido ao seu elevado tamanho molecular, hidrofiliçidade e baixa permeabilidade. No entanto, a administração por esta via é marcada por algumas desvantagens, nomeadamente a absorção não ser tão rápida quanto se pretende, a fraca imitação do padrão de secreção da insulina endógena prandial, a fraca *compliance* e lesões no local de administração. Nesse sentido, o interesse pelo desenvolvimento da insulina adaptada a outras vias de administração não-invasivas tem aumentado, com foco nas vias nasal, pulmonar, cutânea e retal (8).

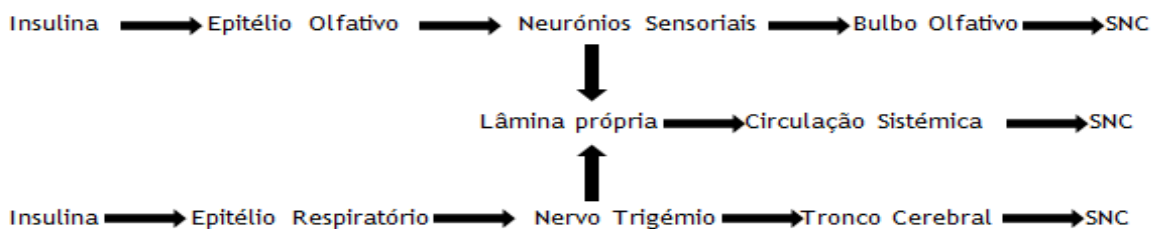
No que concerne à via nasal, as suas vantagens contribuem para a obtenção de uma biodisponibilidade adequada e com um rápido início de ação, tendo sido descritas por *Duan and Mao* (8) as seguintes:

- Elevada razão área/volume da mucosa nasal;
- Membrana endotelial porosa;
- Menor atividade enzimática;

- Elevada vascularização, permitindo a passagem direta para a corrente sanguínea;
- Facilidade de aplicação;
- Possibilidade de efeito central.

Cada vez mais as aplicações da insulina vão além do tratamento da diabetes *mellitus*, havendo um foco importante no efeito central quando administrada por via nasal. A entrega da insulina ao cérebro é realizada por meio de três vias, conforme está representado na Figura 1.3. Após aplicação na cavidade nasal, a insulina é transportada maioritariamente através das conexões diretas entre os nervos olfativos e o cérebro, contornando a barreira hematoencefálica (BHE), o que é fundamental, dadas as características da maioria dos fármacos com potencial de ação central, incluindo a insulina; através da via trigeminal ou pela passagem para a circulação sanguínea (37-39).

Mecanismos Intracelulares



Mecanismos Extracelulares

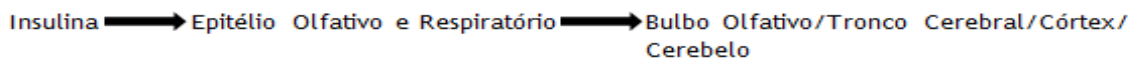


Figura 1.3: Mecanismos de entrega da insulina intranasal ao Sistema Nervoso Central (SNC).

As vias nervosas olfativas são uma componente importante da administração intranasal, nas quais os neurónios dos recetores olfativos estão intercalados entre as células de suporte, células microvilares e células basais. Abaixo do epitélio, encontra-se a lâmina que contém glândulas secretoras de muco, axónios, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e tecido conjuntivo. As dendrites destes neurónios prologam-se para o interior da camada de muco, enquanto os axónios destes neurónios estendem-se centralmente através da lâmina, passando através do espaço subaracnoide que contém líquido cefalorraquidiano (CSF) e terminando nas células mitraes nos bulbos olfativos. A partir destes, as projeções neuronais estendem-se para as várias regiões do cérebro, incluindo o trato olfativo, núcleo olfativo anterior, córtex, amígdala e hipotálamo. As características únicas dos neurónios olfativos contribuem para um ambiente celular dinâmico, uma vez que a cada 3-4 semanas estes se regeneram e, como resultado, as proteínas características da BHE deixam de ser completamente funcionais.

Assim, esta é uma das principais vias para a insulina administrada chegar ao cérebro, essencialmente por mecanismos extracelulares, demorando cerca de trinta minutos (40).

Outra das vias que liga o sistema nasal e o SNC envolve o nervo trigémio, que inerva o epitélio respiratório e olfativo, existindo uma pequena porção que termina nos bulbos olfativos. A composição celular da região respiratória é diferente da região olfativa anteriormente descrita, sendo composta por células epiteliais ciliadas distribuídas entre as células caliciformes secretoras de muco, as quais participam no mecanismo de *clearance* mucociliar. Assim, o nervo trigémio transmite informação sensorial desde a cavidade nasal, a cavidade oral, as pálpebras e a córnea para o SNC. Os seus três ramos juntam-se no gânglio terminal e estendem-se centralmente para entrar no cérebro ao nível da ponte, terminando no núcleo espinhal do nervo trigémio no tronco cerebral (40).

Para além das vias já mencionadas, a insulina pode ser entregue ao cérebro a partir da circulação sistémica, após absorção para os vasos sanguíneos subjacentes à mucosa nasal. Esta mucosa é altamente vascularizada, e o epitélio consiste numa mistura de contínuo e fenestrado, o que permite que as moléculas de menores e maiores dimensões possam entrar na circulação sistémica. Contudo, esta via é mais adequada para fármacos lipofílicos pequenos, que entram com uma maior facilidade na corrente sanguínea, sendo portanto, no caso da insulina, uma via não muito utilizada (40).

O transporte por cada uma destas vias pode ser feito por meio de mecanismos intracelulares ou extracelulares. No que concerne ao transporte intracelular, este ocorre pelo mecanismo de endocitose em neurónios sensoriais olfativos e células ganglionares do nervo trigémio, o qual é bastante lento, demorando cerca de 24 horas na entrega do fármaco ao SNC após administração nasal. A partir daqui, segue-se o transporte para o bulbo olfativo e o tronco cerebral. O transporte extracelular é feito através de fendas intercelulares no epitélio olfativo e respiratório e ao longo da via neuronal olfativa e trigeminal para chegar ao CSF e ao cérebro (2).

Todavia, existem determinados obstáculos que dificultam a absorção de insulina, nomeadamente, a relativa permeabilidade da mucosa nasal à insulina comparativamente a outros fármacos; a eliminação rápida devido ao mecanismo de depuração mucociliar; a degradação enzimática essencialmente pelas aminopeptidases que clivam os péptidos, como a insulina. Para melhorar a absorção da insulina por esta via, têm sido investigadas algumas estratégias de formulação, como modificação química, uso de inibidores enzimáticos, uso de modificadores de absorção, uso de sistemas de entrega com um tempo de retenção maior e o uso de nanopartículas (revistas por *Duan and Mao*) (8).

2. Objetivos

Com a elaboração deste trabalho pretende-se descrever as aplicações clínicas da insulina administrada por via nasal em fase de ensaios clínicos e analisar a sua evolução ao longo do tempo, bem como as formulações utilizadas, a segurança e a eficácia destas terapêuticas e a perspectiva da sua comercialização futura.

3. Material e Métodos

Este trabalho foi efetuado com base na pesquisa de ensaios clínicos disponíveis nas bases de dados do *National Institutes of Health* dos Estados Unidos (*ClinicalTrials.gov*, (41)), da União Europeia (*European Union Clinical Trials Register*, (42)) e da Organização Mundial de Saúde (*WHO International Clinical Trials Registry Platform*, (43)), utilizando como palavras-chave: “nasal insulin” e “intranasal insulin”. Os dados foram resumidos em tabelas e analisados. Foi usada a base de dados bibliográfica *Pubmed* para completar a informação encontrada, nomeadamente no que concerne a publicações referentes aos resultados dos ensaios.

4. Resultados e Discussão

Fazendo uma análise global, a consulta efetuada sobre ensaios clínicos realizados com administração nasal de insulina permitiu verificar, em primeiro lugar, que esta está a ser avaliada não só no controlo da diabetes (ação sistémica), como também em várias condições clínicas em que o local de ação é o SNC. Para dar um enquadramento temporal, a Figura 1.4 mostra a evolução cumulativa ao longo do tempo do número de ensaios clínicos de insulina intranasal visando uma ação sistémica e visando uma ação central. Assim, é possível constatar que anteriormente a 2006, a insulina por via nasal era unicamente testada com vista a uma ação sistémica. A partir de então houve um aumento da frequência de ensaios clínicos com administração nasal de insulina. Verificou-se não só um aumento do número de ensaios clínicos iniciados por ano com o intuito de obter uma ação sistémica, como começam a ser realizados outros que visam uma ação central, havendo mesmo um aumento para o dobro do seu número total entre 2011 e 2015. Portanto, o interesse atual da entrega nasal de insulina deve-se claramente à capacidade que esta via proporciona de entrega ao SNC.

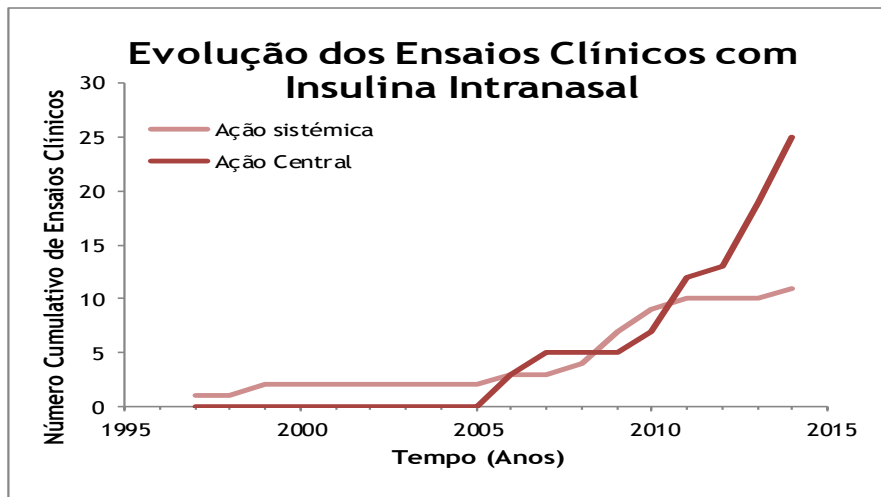


Figura 1.4: Número cumulativo de ensaios clínicos com insulina intranasal ao longo do tempo.

Para além destas observações, também constatamos que a maioria dos ensaios clínicos iniciados são de fase 2, ou seja, realizados em voluntários doentes, com o objetivo de testar a eficácia e o perfil de segurança (Figura 1.5). Reforçando a noção de que é procurando a ação central da insulina que os ensaios clínicos com a sua administração nasal têm vindo a crescer, verifica-se neste grupo um maior número de ensaios em fase 3 e 4. Estes propõem-se a estudar uma amostra maior e a eficácia e segurança a longo prazo.

Adicionalmente, pelo facto de nem todos os ensaios clínicos fazerem referência à fase e serem desenvolvidos na sua maioria por universidades, podemos assumir que há um grande interesse pela investigação fundamental, havendo ainda poucos ensaios com o foco de aplicação prática.

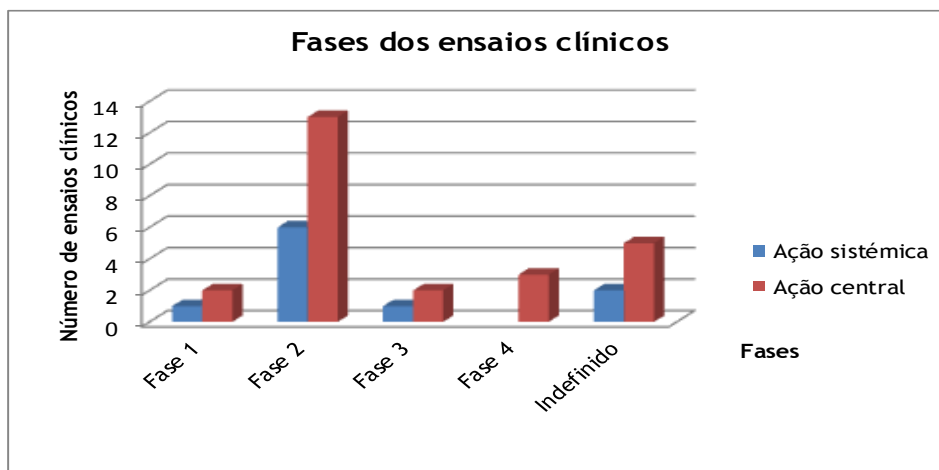


Figura 1.5: Fases dos ensaios clínicos.

4.1. Diabetes *mellitus*

Como demonstrado na Figura 1.6, constatamos que a administração intranasal da insulina com vista a uma ação sistémica, tem como propósito principal estudar o seu efeito na diabetes *mellitus*. Estes ensaios visam essencialmente determinar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança da insulina por esta via, estabelecendo comparações com a administração convencional por via subcutânea. A Tabela 1.4 resume este grupo de ensaios clínicos.

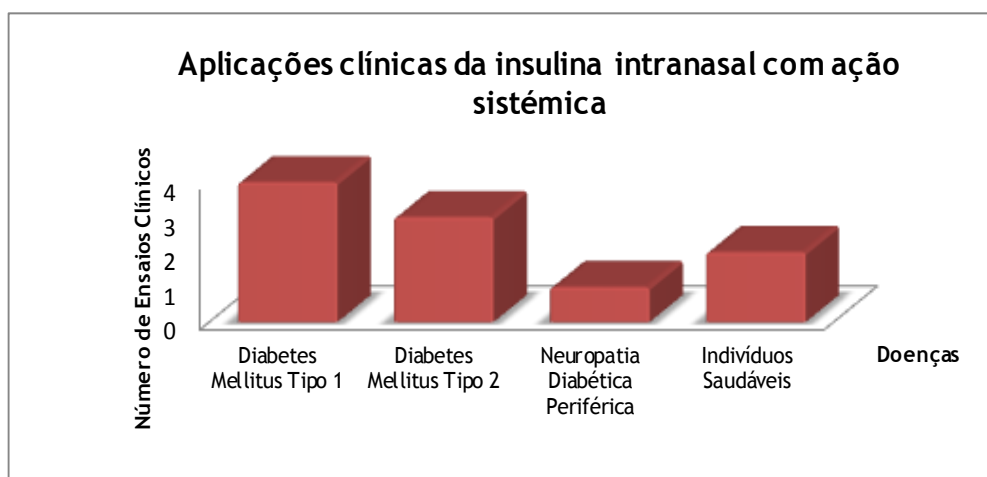


Figura 1.6: Aplicações clínicas da insulina intranasal com ação sistémica.

Tabela 1.4: Ensaios Clínicos utilizando insulina intranasal com vista a uma ação sistémica.

Condição	Título do Ensaio Clínico	Formulação e intervenção	Fase	Data de início e de fim	Investigador	Identificador
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	“Trial of intranasal insulin in children and young adults at risk of type 1 diabetes (INITII)”	440 IU de insulina humana recombinante (<i>spray</i>) vs. placebo	2	Dezembro 2006	Melbourne Health, Royal Melbourne Hospital	ClinicalTrials.gov NCT00336674 EUCTR2009-017329-20
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	“Intranasal insulin and its effect on postprandial metabolism in comparison to subcutaneous insulin”	100 IU de Nasulin™ (<i>spray</i>) vs. insulina aspártico subcutânea	2	Julho 2009	CPEX Pharmaceuticals Inc.	ClinicalTrials.gov NCT00850161
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	“PK/PD study of intranasal insulin in type I diabetes”	Insulina humana recombinante numa dose equivalente a 8 e 16 IU vs. 8 IU de Humalog®	1		Hompesch, Marcus, M.D.	ClinicalTrials.gov NCT01201278
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	“Intranasal insulin for prevention of type 1 diabetes”	60 IU de Actrapid® (<i>spray</i>) vs. placebo	3	Agosto 1997	University of Turku	ClinicalTrials.gov NCT00223613

Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2	“A study to evaluate the effect of nasal insulin on postprandial glycemic control in type 2 diabetic patients”	Até 200 IU de Insulina humana recombinante (<i>spray</i>) vs. NovoLog®	2	Março 2008 e maio 2008	Nastech Pharmaceutical Company, Inc	ClinicalTrials.gov NCT00624767
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2	“Effects of Nasulin versus placebo on blood glucose control in patient volunteers with type 2 diabetes <i>mellitus</i> (CPEX-011)”	50 e 100 IU de Nasulin™ vs. placebo	2	Janeiro 2009 e março 2010	CPEX Pharmaceuticals Inc	ClinicalTrials.gov NCT00850096
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2	“The effects of intranasal insulin on glucose metabolism in healthy men”	Insulina intranasal vs. placebo		Janeiro 2009	Academic Medical Center (AMC), Department of Endocrinology and Metabolism	NTR1998
Neuropatia Diabética Periférica	“Safety study of intranasal insulin in type 1 diabetes and diabetic peripheral neuropathy (IIDPN)”	20 IU duas vezes ao dia de Novolin® vs. placebo	2	Agosto 2011 e julho 2012	University of Calgary	ClinicalTrials.gov NCT01469559
Indivíduos Saudáveis	“Classical conditioning of intranasal insulin in healthy humans”	120 IU de Insulina intranasal vs. placebo		Outubro 1999	Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie and Rheumatologie	DRKS00000537
Indivíduos Saudáveis	“The role of intranasal insulin in regulating hepatic lipid content in humans (INTO_humans)”	40 IU de Actrapid® (<i>spray</i>) vs. placebo	2	Setembro 2014	Medical University of Vienna	ClinicalTrials.gov NCT02164032

A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma doença autoimune resultante da destruição das células beta no pâncreas. Estudos pré-clínicos apontam no sentido de que a insulina é um dos principais alvos da resposta autoimune, sendo que em modelos de roedores, a administração de autoantígenos solúveis em tecidos linfóides associados a mucosas pode induzir tolerância imunológica e prevenir a doença autoimune. Com este objetivo, um dos ensaios clínicos desenvolvidos tinha como propósito perceber se a administração nasal de insulina humana recombinante veiculada num *spray* nasal iria retardar e proteger contra a destruição das células beta. Constatou-se que a administração de insulina nasal não retarda a perda da função das células beta, contudo, houve uma supressão da resposta de anticorpos à insulina subcutânea, após tratamento prévio com a insulina nasal (44,45).

A maioria dos estudos apresenta como objetivo comum examinar a segurança desta terapêutica, pelo que os resultados demonstram que a insulina nasal é bem tolerada, com um risco mínimo de hipoglicemia e sem efeitos adversos locais (46). Relativamente à sua biodisponibilidade, os estudos desenvolvidos mostram que a insulina intranasal formulada sem agentes de absorção apresenta uma baixa biodisponibilidade (1-2%). E mesmo após a adição

de promotores de absorção, a biodisponibilidade não é superior a 10-15% (47,48). Contudo, uma vez que a maioria das preparações utilizadas são destinadas a administração parentérica, portanto, isentas de promotores de absorção, é importante a existência de uma formulação específica, que aumente a biodisponibilidade, mas que se mantenha fiel aos poucos efeitos adversos causados, como abordaremos no ponto 4.4.

4.2. Aplicação Clínica da Insulina Intranasal na doença de *Alzheimer*

Dentro das aplicações de ação central da insulina intranasal, verificamos que se destaca a avaliação clínica na doença de *Alzheimer* (Figura 1.7). A Tabela 1.5 sintetiza com maior detalhe estes ensaios clínicos.

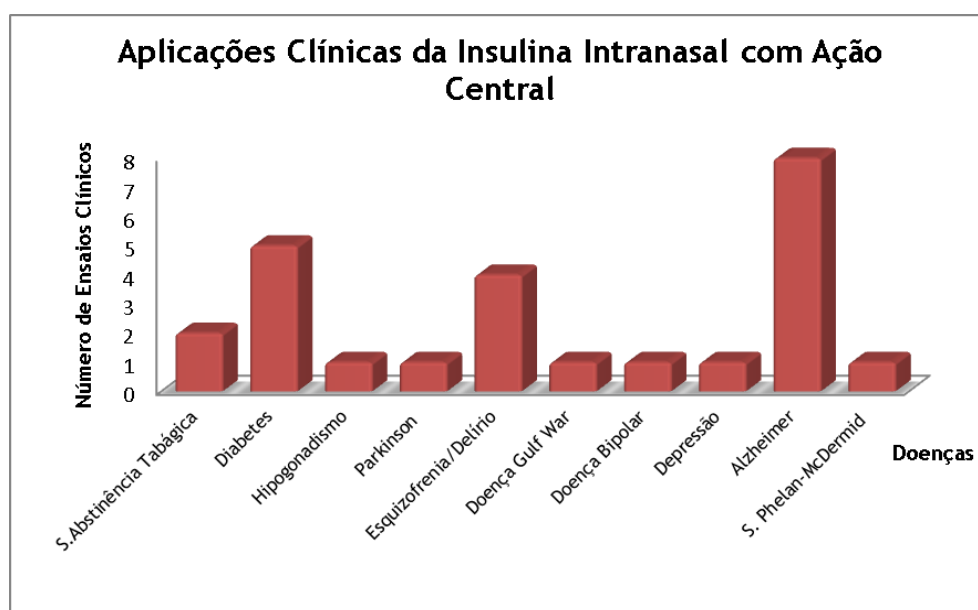


Figura 1.7: Aplicações clínicas da insulina intranasal com ação central.

Tabela 1.5: Ensaios Clínicos utilizando insulina intranasal com vista a uma ação central, no *Alzheimer*.

Título do Ensaio Clínico	Formulação e intervenção	Fase	Data de início e de fim	Investigador	Identificador
“Safety and effectiveness study of intranasal insulin glulisine on cognitive and memory in mild-mod AD patients”	20 IU de Apidra® vs. placebo	2	Setembro 2011 e junho 2013	HealthPartners Institute for Education and Research	ClinicalTrials.gov ov NCT01436045
“The study of nasal insulin in the fight against forgetfulness (SNIFF)”	40 IU de Humulin® R vs. placebo	2 3	Setembro 2013	Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS)	ClinicalTrials.gov ov NCT01767909
“Memory and Insulin in Early alzheimer's disease (MAIN)”	40 IU de Insulina intranasal aspártico vs. placebo	2	Outubro 2007 e maio 2012	Jeff Burns, MD	ClinicalTrials.gov ov NCT00581867
“SNIFF 120: study of nasal insulin to fight forgetfulness (120 Days)”	20 e 40 IU de Novolin® vs. placebo	2	Junho 2006 e dezembro 2011	University of Washington	ClinicalTrials.gov ov NCT00438568

“Study of nasal insulin to fight forgetfulness - long-acting Insulin detemir - 21 days (SNIFF-LONG 21)”	20 e 40 IU de Levemir vs. placebo	2	Março 2011 e dezembro 2012	University of Washington	ClinicalTrials.gov NCT01547169
“Study of nasal insulin to fight forgetfulness - long-acting insulin detemir - 120 days (SL120)”	40 IU de Levemir vs. Novolin® R vs. placebo	2	Novembro 2011	University of Washington	ClinicalTrials.gov NCT01595646
“Mechanisms of insulin facilitation of memory”	20 IU de Novolog® (spray) vs. placebo		Julho 2010 e abril 2014	University of Texas at Austin	ClinicalTrials.gov NCT01145482
“Comparative study of the effect of intranasal insulin on memory deficits in type 2 diabetes and early Alzheimer’s dementia (INSULA)”	Insulina aspártico intranasal vs. placebo		Mai 2011	Universitätsklinikum Essen	EudraCT Number: 2008-008555-41

O *Alzheimer* é uma doença neurodegenerativa crónica, que se caracteriza pela presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares (NFTs), perda de memória e atrofia do lobo médio temporal, resultantes da acumulação do péptido beta-amiloide (AB) nos tecidos cerebrais (2). Embora não haja um consenso em relação à etiologia desta patologia, pensa-se que possa ser explicada pela hipótese da cascata amiloide ou pela hipótese colinérgica, sendo estas hipóteses revistas por (2,49,50), resumidas de seguida.

Segundo a hipótese baseada na cascata amiloide, a neurodegeneração na doença de *Alzheimer* inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP). Esta clivagem pode ser realizada pela α -secretase resultando na produção de sAPP α (fragmentos celulares solúveis) e no fragmento C83, que processado pela γ -secretase, dá origem ao péptido 3 (p3). Por sua vez, quando a APP é clivada pela β -secretase (BACE-1), forma-se sAPP β e um fragmento C99, que é clivado pela γ -secretase a péptido AB. Este autoagrega-se em oligómeros, de várias formas e tamanhos, que podem formar placas neuríticas no parênquima e nos vasos sanguíneos. Para além disso, os péptidos AB interagem com as vias de sinalização que regulam a fosforilação da proteína tau, a qual desempenha um papel importante na polimerização e estabilização dos microtúbulos. A hiperfosforilação da tau destabiliza-os, levando à agregação destas proteínas em filamentos helicoidais emparelhados. Por conseguinte, o transporte axonal fica perturbado, o que conduz à acumulação de emaranhados neurofibrilares e espécies tóxicas da tau, principalmente no hipocampo, resultando em disfunção cognitiva (2,14,49,50).

De acordo com a hipótese colinérgica, a presença dos péptidos AB provoca a internalização dos recetores colinérgicos, levando portanto à disfunção do sistema colinérgico. Tal é verificado pela diminuição dos marcadores colinérgicos, nomeadamente, a acetiltransferase e acetilcolinesterase, resultando num distúrbio cognitivo (2,14,50).

Adicionalmente a estas hipóteses, tem sido sugerido que alterações no metabolismo da insulina a nível cerebral contribuem para a ocorrência desta doença neurodegenerativa (38). Os seus recetores estão amplamente representados no córtex, hipocampo, hipotálamo, áreas que influenciam claramente a memória, mantêm a homeostasia e influenciam o controlo do peso a nível central (51). Desta forma, esta hormona desempenha diversas funções no organismo, sendo crucial para a sobrevivência e crescimento celular. Para além disto, a insulina apresenta um carácter neuroprotetor, regulando a principal cinase (GS-cinase 3b) que fosforila a tau, melhorando, por isso, a atividade do cérebro, nomeadamente, a formação da memória, atenção e cognição em humanos (52-54).

Estudos realizados em modelos animais com resistência à insulina têm demonstrado uma menor sensibilidade ao recetor de insulina e baixos níveis da mesma no CSF, acompanhados por um défice cognitivo (2,38,52,54,55). De acordo com *De la Monte*, estudos *pos-mortem* demonstraram que esta resistência está associada com uma baixa expressão do recetor a nível cerebral, fosforilação e ativação da tirosina cinase. Sendo que as vias de sinalização posteriores, como a sobrevivência neuronal, plasticidade, crescimento e atividade colinérgica, estão inibidas (37). Também a hiperinsulinemia periférica pode regular negativamente o transporte de insulina para o SNC (56). Relativamente ao mecanismo molecular, estudos demonstraram que os oligómeros A β acumulados instigam danos nas sinapses, pela ligação aos neurónios do hipocampo, desencadeando a remoção dos recetores de insulina (38).

Assim, de forma a estudar-se este efeito da insulina na função cognitiva começou-se por administrá-la intravenosamente, o que conduziu ao aumento dos níveis da hormona no CSF, melhorando o défice de memória. Contudo, esta via de administração devido a ser invasiva e provocar crises de hipoglicémia, não é de todo a mais adequada. Nesse sentido, a via intranasal tem dado uma resposta extremamente importante, pela sua eficácia e rapidez, aliadas ao efeito exclusivamente central conseguido (38,56). A insulina é pulverizada no nariz com recurso a um nebulizador de *spray* nasal, sendo transportada extracelularmente ao longo das células olfativas e contornando a BHE. O seu efeito é corroborado pelas concentrações fisiologicamente ativas no CSF num período de 30 a 40 minutos após a aplicação intranasal (2,37,38,52).

A eficácia desta via na entrega de substâncias ao SNC foi demonstrada por meio de vários ensaios pré-clínicos. Em 1989, *Frey* propôs esta via para contornar os problemas na formulação de proteínas, fatores de crescimento e hormonas (como a insulina) para o SNC. Em 2004, *Thorne et al.* demonstrou em ratos que o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) foi transportado para o cérebro em cerca de 30 minutos (57).

Neste âmbito vários ensaios clínicos foram realizados de forma a analisar o efeito da insulina na melhoria da cognição, sendo os seus resultados apresentados e analisados. No ensaio clínico *SNIFF 120: study of nasal insulin to fight forgetfulness (120 Days)* os doentes

receberam uma dose de 20 IU e 40 IU de Novolin R® ou placebo. É importante realçar que o polimorfismo da apolipoproteína E (apoE), nomeadamente o alelo $\epsilon 4$, foi identificado como um dos grandes fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia (51,58). Portanto, os participantes foram estratificados mediante esta variação genética. Após 15 minutos foi testada a cognição e as amostras de sangue recolhidas dentro de 45 minutos. De acordo com *Holscher*, em termos de resultados, o tratamento com insulina não influenciou os seus níveis nem os da glucose na periferia, tendo-se verificado uma melhoria na memória verbal, sendo esta mais expressiva nos indivíduos não portadores do alelo 4ϵ , realçando o efeito que este tem sobre a sinalização da insulina (38,52). Relativamente à dosagem utilizada, o grupo que recebeu a dose de 20 IU demonstrou melhorias em comparação com o placebo, mas o mesmo não se verificou para os participantes que receberam a dose de 40 IU. Tal diferença pode estar associada com as variações de idade, uma vez que o grupo da dose de 40 IU era mais jovem. Para além disto, foi demonstrado que a curva dose vs. resposta à insulina era caracterizada por uma função em forma de \cap , em que os benefícios só são observados para a dose ótima (51,56,59).

Um ano após o começo deste, um novo ensaio clínico foi iniciado, tendo como propósito determinar quais as áreas do cérebro envolvidas na melhoria da memória na doença de *Alzheimer*. Para isso, foi utilizado um análogo de insulina de ação curta (insulina aspártico) vs. placebo, sendo também abordado o papel do alelo 4ϵ na resposta central da insulina. Não foram publicados resultados acerca deste estudo. Relativamente à comparação entre a insulina aspártico (utilizada neste ensaio) e a insulina humana recombinante (Novolin R®), *Benedict et al.* descrevem que a insulina aspártico é uma melhor opção, pois durante a administração nasal a tendência para se agregar em hexâmeros é menor, havendo portanto, um número maior de moléculas a ser transportadas para as áreas centrais (60).

Embora, os vários ensaios realizados apontem para uma melhoria na memória aquando da utilização da insulina, o mecanismo pelo qual isso é feito continua a ser uma incógnita. Nesse sentido, o estudo intitulado *Mechanisms of insulin facilitation of memory* visou testar a hipótese de que esta facilitação na memória em doentes com *Alzheimer* é conseguida através do aumento da neurotransmissão glutamatérgica. Assim, foi estudado o efeito que uma dose única de insulina (20 IU) exercia sobre a memória e as concentrações de glutamato, mas não foram publicados resultados acerca deste estudo.

Em 2011, foi iniciado um novo ensaio clínico, o qual pretendia constatar o suposto por *Craft et al.*, de que a insulina detemir, pelas suas propriedades de ligação à albumina traria melhores benefícios comparativamente com a regular e a aspártico, estudadas até então. Para além disto, o objetivo passaria também por perceber em qual das doses utilizadas a resposta na melhoria da aprendizagem e memória seria mais destacada. O ensaio intitulado *Study of nasal insulin to fight forgetfulness - long-acting Insulin detemir - 21 days (SNIFF-LONG 21)* consistiu na administração de 20 e 40 IU comparativamente com a solução salina

(placebo). Os resultados apresentados mostram que de facto, existia melhoria na função da memória para uma dose de 40 IU, quando os participantes apresentavam elevados níveis de resistência à insulina. Inicialmente, até serem divididos de acordo com esta resistência não se verificaram melhorias. Também se verificou que para doses de 40 IU, a resposta era melhor perante a positividade do alelo 4ε apo E.

Mediante esta discrepância na variação genética, dado que no ensaio utilizando Novolin® a melhoria de memória era verificada no grupo não portador do alelo 4ε, foi delineado outro ensaio clínico *SNIFF 120: study of nasal insulin to fight forgetfulness (120 Days)*. O objetivo passou por testar a hipótese de que a insulina detemir, em comparação com a regular, teria um maior efeito na melhoria da memória, após quatro meses de tratamento com as duas vs. placebo. Este ensaio também pretende esclarecer melhor o papel do alelo 4ε nesta patologia (38).

O ensaio clínico *Safety and effectiveness study of intranasal insulin glulisine on cognitive and memory in mild-mod AD patients* foi delineado com o intuito de estudar a segurança e a eficácia do análogo glulisina nas modificações da memória e cognição. O estudo contou com 12 doentes com *Alzheimer*, caracterizando-se por ser duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo e cruzado. Procedeu-se à administração de glulisina ou placebo, numa dose única total de 20 IU, havendo troca da administração do fármaco ou placebo passado uma semana. *Rosenbloom et al.* concluíram que com a administração de uma dose única de glulisina não se verificava uma melhoria significativa na aprendizagem e memória. Mais uma vez foi constatado que a insulina não modifica os níveis de glicémia na periferia. De certa forma, este estudo acaba por ser inconclusivo pela falta de clareza associada à falha de uma melhor resposta por parte da glulisina. Isto pode dever-se à baixa dose utilizada, existindo referência do efeito dose-dependente que a insulina detém nesta patologia; da gravidade e da deterioração de memória experienciada pelos indivíduos nos vários estudos, bem como do reduzido tamanho da amostra (61).

O ensaio mais recente, ainda a decorrer, *The study of nasal insulin in the fight against forgetfulness (SNIFF)*, estuda o efeito da insulina sobre a memória a longo prazo. É necessário analisar até que ponto, esta hormona poderá ser utilizada como uma terapêutica na doença de *Alzheimer*, sendo portanto, fundamental o seu estudo a longo prazo e com uma amostra maior. Assim, durante 12 meses, 240 doentes irão receber insulina Humulin® R vs. placebo, numa dose de 40 IU, considerada até ao momento como a dose ótima.

Finalmente, embora pareça contraditório, a diabetes *mellitus* aparece em segundo lugar nas principais patologias em estudo contemplando uma ação central da insulina, pois acredita-se que haja uma relação entre os níveis de insulina centrais e a diminuição da produção de glucose a nível do fígado. Ainda com algum destaque, aparece a esquizofrenia, uma doença que tem suscitado algum interesse pela relação estabelecida com a insulina. A informação

referente aos ensaios clínicos com estas duas indicações está sumariada na Tabela 1.6. Os restantes ensaios consultados encontram-se resumidos no anexo 1.1.

Tabela 1.6: Ensaios Clínicos utilizando insulina intranasal com vista a uma ação central, na Diabetes e na Esquizofrenia.

Condição	Título do Ensaio Clínico	Formulação e intervenção	Fase	Data de início e de fim	Investigador	Identificador
Diabetes mellitus Tipo 2	“Enhancement of cerebral vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes”	40 IU de Novolin R® vs. placebo	2	Maio 2010 e abril 2013	Beth Israel Deaconess Medical Center	ClinicalTrials.gov NCT01206322
Diabetes mellitus	“Regulation of endogenous glucose production by brain insulin action (nasal insulin)”	40 IU de Humalog® (spray) vs. placebo	1	Novembro 2013 e julho 2014	University Health Network, Toronto	ClinicalTrials.gov NCT02131948
Diabetes mellitus	“The effect of central insulin on insulin sensitivity and energy metabolism (centrin)”	Insulina intranasal vs. placebo	4	Agosto 2011	German Diabetes Center	ClinicalTrials.gov NCT01479075
Diabetes mellitus e Obesidade	“Insulin Sensitivity of the Human CNS System: fMRI Study With Intranasal Insulin Application”	160 IU de Insulina intranasal (spray) vs. placebo		Fevereiro 2013 e abril 2014	University Hospital Tubingen	ClinicalTrials.gov NCT01797601
Diabetes mellitus e Obesidade	“The effects of brain insulin signaling and exercise on incretin secretion, gastric emptying and appetite”	Insulina intranasal vs. placebo		Junho 2014	Osaka City University Graduate School of Medicine, Environmental Physiology for Exercise	JPRN-UMIN000014153
Esquizofrenia	“Effect of single dose intranasal insulin on cognitive function”	40 IU de Humulin® (spray) vs. placebo	4	Outubro 2006 e janeiro 2010	University of Massachusetts, Worcester	ClinicalTrials.gov NCT00646581
Esquizofrenia	“Intranasal insulin treatment in patients with schizophrenia”	40 IU de Insulina intranasal vs. placebo	4	Dezembro 2007 e setembro 2010	University of Massachusetts, Worcester	ClinicalTrials.gov NCT00575666
Esquizofrenia	“Evaluation study of new compounds with potential use in schizophrenia (EICAS)”	160 IU de insulina intranasal vs. 320 mg de Canabidiol oral vs. 10 mg de URB597	1	Março 2014	Central Institute of Mental Health, Mannheim	ClinicalTrials.gov NCT00916201

4.3. Formulações de Insulina usadas nos Ensaios Clínicos

As formulações de insulina nasal utilizadas nos ensaios clínicos foram analisadas conforme a ação pretendida, embora não existam dados completos para todos os ensaios apresentados. De uma forma geral, quando o objetivo passa pelo tratamento da diabetes *mellitus*, a insulina deve atingir elevados níveis no plasma, enquanto que, quando o interesse compreende um efeito central, os níveis no plasma não deverão aumentar significativamente.

Ao observarmos a Figura 1.8 verificamos que há uma prevalência para a utilização de formulações com insulina humana recombinante, consistindo essencialmente na veiculação de uma solução de insulina num *spray* nasal. As principais marcas usadas foram a Actrapid®, a Novolin® R (apenas comercializada nos EUA) e a Nasulin™. A Actrapid®, descrita na Tabela 1.1 e a Novolin® R (Novolin R) consistem numa solução de insulina humana recombinante em água para preparações injetáveis e glicerol, contendo agentes estabilizantes (cloreto de zinco), conservantes (metacresol) e tamponantes (hidróxido de sódio e ácido clorídrico). A Nasulin™ foi especialmente formulada para administração nasal no tratamento da diabetes *mellitus*, tendo sido publicados alguns resultados decorrentes da sua utilização clínica, como abordaremos no ponto 4.4.

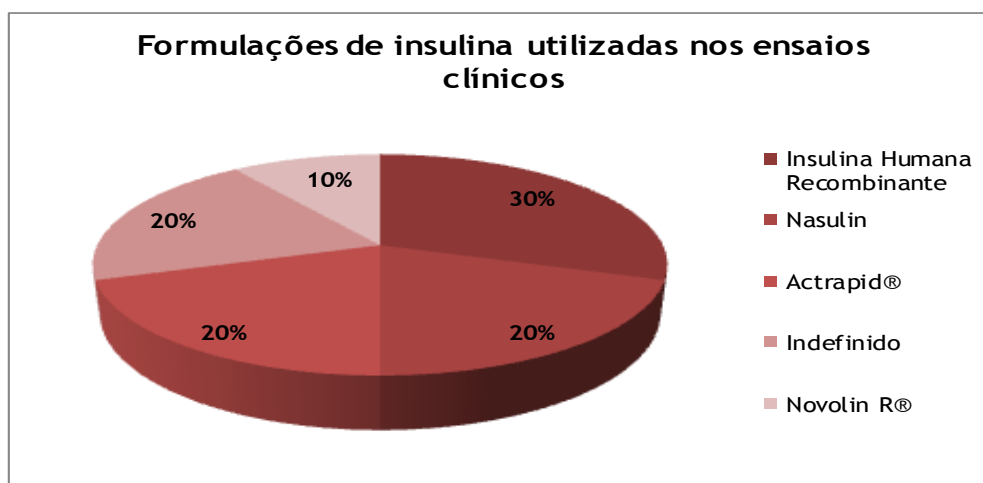


Figura 1.8: Formulações de insulina utilizadas nos ensaios clínicos com ação sistémica.

Relativamente ao efeito central, embora a maioria das preparações utilizadas não refira qual o tipo de insulina utilizada, há um grande destaque para as insulinas de curta duração, a Novolog® e Humulin®, seguida da insulina humana recombinante Novolin® (Figura 1.9). Estas formulações foram essencialmente estudadas para a patologia de *Alzheimer*, iniciando-se pela insulina humana recombinante, pois o primeiro objetivo consistia em perceber se, de facto, a insulina provocava melhoria na memória. A partir deste ponto, houve um grande interesse pelas insulinas de curta duração, que iniciam os seus efeitos mais rapidamente e têm menor probabilidade de ocorrência de hipoglicémia. Todas estas insulinas estão

mencionadas na Tabela 1.1, Tabela 1.2 e Tabela 1.3, isentas de promotores de absorção, as quais foram veiculadas num *spray* nasal.

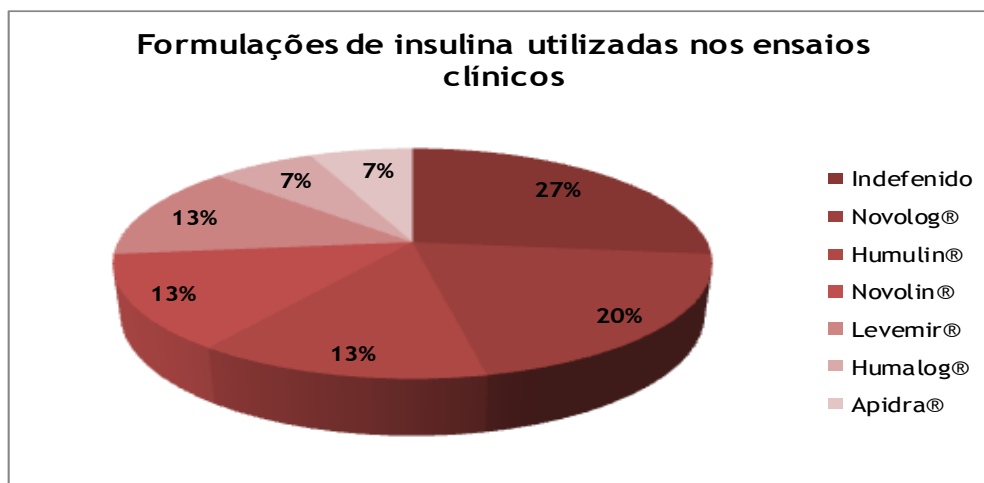


Figura 1.9: Formulações de insulina utilizadas nos ensaios clínicos com ação central.

4.4. Insulina Humana Recombinante por via nasal - Nasulin™

O desenvolvimento de uma formulação comercial de insulina nasal tem sido dificultado pela baixa biodisponibilidade demonstrada por esta via e pela ocorrência de alguns efeitos adversos locais. Até ao momento, a biodisponibilidade de insulina intranasal sem a presença de agentes promotores a absorção é muito reduzida (cerca de 2%). Nas últimas duas décadas, várias foram as estratégias de absorção utilizadas, sendo revistas por *Dhuria et al.* e *Duan and Mao.* e descritas no ponto 4.5. Mesmo com a utilização destes agentes, a maioria dos estudos indica que a absorção sistémica não é superior a 10-15% (47,48,62).

Assim, o grupo *CPEX Pharmaceuticals* desenvolveu uma formulação de insulina intranasal, designada Nasulin™, a qual tem vindo a ser otimizada. Esta formulação, sob a forma de um *spray* nasal, é composta pela insulina humana recombinante, dissolvida em água, com um agente tensoativo não iónico, o polissorbato 20, monolaurato de sorbitano, óleo da semente de algodão e ciclopentadecalactona (CEP-215), um novo promotor da permeação de que a empresa tem a patente (62,63). Embora, até então, alguns estudos realizados com Nasulin™, a uma concentração de 1%, tivessem demonstrado uma fraca biodisponibilidade, esta formulação revelou que a insulina seria rapidamente absorvida, imitando o pico inicial da insulina endógena produzida pelo pâncreas (63).

Para além da formulação de Nasulin™ 1%, foi desenvolvida uma formulação a 0,7%, por forma a comparar o perfil farmacocinético de ambas. Deste modo, foram testados os seguintes esquemas:

- Dose de 25 UI (uma pulverização de Nasulin™ 1% numa narina);
- Dose de 35 UI (duas pulverizações de Nasulin™ 0,7% numa narina);

- Dose 50 UI (duas pulverizações de Nasulin™ 1% numa narina);
- Dose 70 UI (duas pulverizações de Nasulin™ 0,7% em cada narina);
- Dose 100 UI (duas pulverizações de Nasulin™ 1% em cada narina);

A partir deste estudo, foi possível concluir que, com a administração de doses mais altas, os níveis de insulina no plasma também são mais elevados, ocorrendo a diminuição dos níveis da glucose na mesma proporção. A resposta máxima foi, portanto, atingida com a dose de 100 UI, sendo bem tolerada quer por indivíduos saudáveis e doentes diabéticos. Após administração, é atingido um pico máximo por volta dos 10-20 minutos, retornando aos níveis basais passados 60 minutos. Este perfil, semelhante ao adotado pela insulina endógena, permite que a insulina atue enquanto a glucose está a ser absorvida, retornando aos níveis normais, de forma a não provocar crises de hipoglicemia no período que medeia a próxima refeição (63). Verificou-se que não houve influência significativa do ciclo nasal na absorção ou no perfil farmacodinâmico adotado (64).

O último estudo realizado acerca da dose máxima de Nasulin™ a 1%, conduziu a uma conclusão imprevisível. Assim, procedeu-se à comparação dos seguintes regimes:

- Dose de 25 UI, 50 UI e 75 UI usando apenas uma narina no primeiro dia;
- Dose de 50 UI, 75 UI e 100 UI, usando as duas narinas nos dois dias subsequentes.

Com o aumento da dose de 25 para 50 e posteriormente para 75 UI, utilizando uma narina, verificou-se um aumento esperado da concentração máxima. Contudo, fazendo a analogia da dose de 50 UI em apenas uma narina e com recurso a duas, consta-se que a concentração máxima é maior quando somente se utiliza uma narina, sendo que esta absorção aumentada se deve ao aumento da dose e não ao efeito do promotor de absorção utilizado, CPE-215 (64).

4.5. Outras estratégias de formulação

No transporte de substâncias através da mucosa nasal são vários os obstáculos encontrados, nomeadamente a *clearance* mucociliar, a elevada metabolização enzimática, a presença de proteínas de efluxo (glicoproteína P) e o efeito destoxicante exercido pela abundante vascularização. Assim, de forma a superar estes obstáculos, foram revistas e descritas por *Dhuria et al.*, *Duan and Mao* e *Sood* as seguintes estratégias de formulação (2,8,40).

A degradação enzimática é um dos obstáculos encontrados aquando da administração nasal, principalmente pelo elevado número de proteases presentes. Assim, no sentido de contornar este problema têm sido desenvolvidos pró-fármacos de insulina e protetores estéricos como o polietilenoglicol (PEG), que protege o fármaco da proteólise, da resposta imunológica e da depuração pelo sistema circulatório. Também com o propósito comum de prevenir a hidrólise proteolítica têm sido utilizados inibidores enzimáticos, embora neste caso em concreto, não advenham grandes vantagens pelos graves efeitos colaterais provocados (8).

A fraca permeabilidade, principalmente para macromoléculas e compostos hidrofílicos, pode ser contornada pelo uso de promotores da permeação, sendo considerada uma das estratégias mais comumente utilizadas para melhorar a absorção nasal da insulina. Genericamente, um promotor de absorção deve ter uma ação rápida e reversível; não ser absorvido sistemicamente; ser desprovido de toxicidade; ser compatível com o fármaco e com os adjuvantes da formulação. Entre estes incluem-se os agentes tensoativos, os sais biliares, os ácidos gordos, as ciclodextrinas (CDs) e os polímeros (8,40). Os polímeros catiónicos, onde se inclui o quitosano, parecem ser dos agentes mais seguros e eficazes. O quitosano é um polissacarídeo linear carregado positivamente, com capacidade bioadesiva, que interage fortemente com os componentes carregados negativamente das células epiteliais nasais e com a camada de muco, o que possibilita um maior tempo de contacto e permanência na mucosa nasal. Assim, o seu mecanismo compreende a sua interação com a superfície luminal das membranas mucosas, seguida pela abertura das junções apertadas, resultando numa melhor permeação. Verificou-se uma melhoria na absorção de insulina em ratos e ovelhas e a sua segurança foi comprovada em humanos. Contudo, este apresenta fraca solubilidade a pH fisiológico, devido à ocorrência de precipitação, não podendo ser utilizado neste sentido. Por sua vez, o N-trimetilcloreto de quitosano, um quitosano quaternizado, já demonstra uma solubilidade adequada nessa gama de pH, pela substituição da amina primária com grupos metilo, prevenindo as ligações de hidrogénio entre a amina e os grupos hidroxílicos do quitosano. Para além destes, o quitosano conjugado com 4-tiolbutilamidina tem ainda uma maior solubilidade, permeabilidade e bioadesão pelas pontes dissulfureto estabelecidas com as glicoproteínas do muco (8,40).

Os péptidos de penetração celular consistem numa classe de péptidos que, pela ligação covalente a uma carga, são capazes de se translocar e facilitar a entrega de macromoléculas hidrófilas sem alterar a sua atividade, nomeadamente a insulina. O efeito destes péptidos foi demonstrado em vários estudos, nomeadamente por *Morishita et al.*, que utilizando penetratina e octa-arginina, verificou que a primeira era o promotor da absorção nasal mais eficaz, sem causar danos à integridade das células da mucosa nasal (8,40).

As CDs e os seus derivados são considerados dos promotores de absorção mais utilizados, pela sua eficácia e segurança. Estas consistem em complexos de inclusão, contendo uma cavidade hidrofóbica e uma camada hidrofílica, para melhorar a solubilidade de fármacos pouco hidrossolúveis. A sua eficácia pode ser atribuída à capacidade de reduzir as barreiras físicas e metabólicas. De um modo geral, as CDs podem atuar pela proteção da insulina, incluindo as cadeias laterais hidrofóbicas na cavidade das mesmas ou pela inibição enzimática; pela remoção de lípidos das membranas, através da formação de complexos de inclusão, favorecendo a permeabilidade membranar; ou a interação direta com as cadeias hidrofóbicas, diminuindo a sua autoagregação. Relativamente, ao seu uso como intensificadores da absorção nasal de insulina, *Shao et al.* relataram uma absorção aumentada, sendo mais

notória com a utilização de dimetil-beta-CD, dado que esta possibilita uma segmentação específica para o cérebro e, em formulações em pó (8,40). Recentemente têm sido desenvolvidas novas abordagens, nas quais se incluem os moduladores de junções apertadas, que de forma reversível, aumentam a permeabilidade dos tecidos, facilitando o transporte de fármacos. Estes podem ser de origem lipídica ou proteica, sendo incluídos no primeiro grupo as esfingosinas glicosiladas, alquilglucosídeos e lípidos oxidados e no segundo várias sequências peptídicas. Com a administração de uma formulação nasal de insulina contendo 0,5% de cocoato de sacarose (mistura de ésteres de sacarose de ácidos gordos) verificou-se um aumento rápido nos níveis de insulina plasmática, resultando numa diminuição concomitante da glucose. No que diz respeito aos moduladores proteicos de junções apertadas, vários têm demonstrado uma melhoria na absorção, pela capacidade de reduzir a resistência elétrica transepitelial e aumentar o transporte paracelular de fármacos de baixo peso molecular e de moléculas maiores com baixa toxicidade (8).

Para além da utilização de modificadores químicos, também é comum o uso de sistemas de libertação com aumento do tempo de retenção. Neste sentido, várias estratégias de formulação com capacidade de mucoadesão foram desenhadas, uma vez que fomentam um contacto mais estreito e duradouro com a mucosa nasal. Dentro desta classe podemos incluir os sistemas de libertação de microesferas bioadesivas (microesferas de dextrano, microesferas de amido, microesferas de gelatina), que embora veiculem fármacos hidrofílicos, detêm a capacidade de absorver água na matriz da esfera, originando um inchaço das mesmas, levando posteriormente à formação de um gel. Para além destes, existe a possibilidade de utilizar excipientes bioadesivos, como o quitosano, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, celulose microcristalina, amido e carbopol. Destes, a celulose microcristalina mostrou, num estudo realizado em cães, ser a mais eficaz, contribuindo para uma diminuição da glucose plasmática em 49% após 30 minutos. Também existe a possibilidade de aplicação de um gel bioadesivo contendo a insulina, o qual em adição ao efeito prolongado, também facilita a absorção direta do medicamento através da mucosa nasal. O gel de ácido poliacrílico é um exemplo de como a absorção de insulina é incrementada, atingindo um efeito máximo após 30 minutos (8,40).

Por fim, com o intuito de melhorar a fraca permeabilidade e a elevada metabolização pela cavidade nasal, surgem os sistemas de nanopartículas. Estes para além de melhorar a absorção e proteger os fármacos da degradação proteolítica, também controlam a libertação dos fármacos e proporcionam um maior gradiente de concentração, à custa da sua grande área de superfície (8,65). As nanopartículas de quitosano carregadas com insulina têm sido um dos exemplos estudados, demonstrando uma diminuição de 60% nos níveis da glucose no sangue em coelhos. Este efeito pode ser explicado pelo contacto mais intenso entre o quitosano, devido às suas cargas positivas, com a mucosa nasal. Com o objetivo de otimizar ainda mais, existe a possibilidade de adicionar PEG, que melhora a solubilidade e evita a

adsorção às proteínas plasmáticas, por meio do mecanismo de repulsão estérica. Para além destas, *Jain et al.* investigaram o efeito das nanopartículas de amido na administração da insulina nasal, constatando uma rápida e sustentada ação hipoglicemiante (8).

4.6. Insulina: Eficácia, Segurança Clínica e Perspetivas Futuras

A terapêutica com insulina intranasal pode conduzir a alguns efeitos adversos indesejáveis, quer locais, decorrentes da aplicação da insulina, quer sistémicos, pelos seus efeitos no organismo. Ao nível da aplicação, tem sido demonstrado que esta terapêutica é bem tolerada, embora com a presença de efeitos transitórios, relacionados com a aplicação. Os efeitos adversos mais notáveis incluem irritação no local de aplicação, sendo referidos nomeadamente em ensaios clínicos com Nasulin™, espirros, lacrimejamento, irritação da garganta, disgeusia, cefaleia, tosse, congestão nasal, hiperemia ocular, corrimento nasal e parestesia (63,66). Noutro estudo realizado com insulina nasal, foi possível constatar, por análise citológica, mudanças estruturais nas células ciliadas no local de aplicação, resultando numa diminuição da *clearance* mucociliar. Contudo, estas alterações não influenciaram a absorção do fármaco e não conduziram a nenhuma patologia desta ordem (66).

Relativamente aos efeitos sistémicos, é expectável a ocorrência de hipoglicémia relacionada com as elevadas concentrações de insulina no plasma, que provoca um abaixamento da glucose em demasia. Neste sentido, as formulações estão a ser desenvolvidas para mimetizar a insulina endógena e não prolongar o seu efeito no tempo, sendo a mais divulgada a insulina Nasulin™. Outro efeito indesejável é a elevação da pressão arterial, havendo um estudo clínico que relata essa mesma elevação após administrações repetidas de insulina durante um período de duas horas (37,63).

Dada a possibilidade da insulina ser administrada com o propósito de atuar a nível central ou a nível sistémico, é comum a existência de efeitos indesejáveis quando não se consegue um direcionamento para o local pretendido. De certa forma, a entrega facilitada ao SNC pode ser prejudicial, principalmente pelas propriedades promotoras de crescimento que esta hormona possui, podendo estimular a proliferação de doenças neoplásicas (37).

Relativamente à eficácia, a formulação Nasulin™ tem mostrado evidências de eficácia, embora sejam ainda necessários estudos posteriores em indivíduos doentes, utilizando esta formulação em doses terapêuticas. Na doença de *Alzheimer*, os vários estudos apresentados apontam, de facto, para uma melhoria na memória, especialmente na dose ótima de 40 IU. Portanto, de uma forma geral, a insulina pode ter possibilidade de comercialização pelo seu uso sistémico na diabetes, bem como pelo seu efeito central na doença de *Alzheimer*, necessitando ainda de mais estudos, para que se constate qual o tipo de insulina mais adequado e seja desenvolvida uma formulação capaz de colmatar as dificuldades impostas na absorção nasal.

5. Conclusão

Desde 1921, pela descoberta de *Charles Best e Frederick Banting* de que a insulina estava envolvida diretamente no metabolismo dos hidratos de carbono, que esta hormona passou a ter um destaque particular. Este destaque surge da problemática que a diabetes *mellitus* representa, sendo considerada um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, bem como da necessidade de descoberta de novas vias de administração viáveis, em alternativa à via subcutânea convencional. Assim, este trabalho pretendeu rever as várias aplicações da insulina quando administrada por via nasal, de forma a perceber-se até que ponto esta via oferece uma alternativa à via subcutânea e quais as novas áreas em que está envolvida enquanto agente terapêutico.

Pela divisão dos efeitos da insulina a nível central vs. a nível sistémico, constatou-se que: a nível sistémico a insulina é utilizada essencialmente para o tratamento da diabetes *mellitus*, portanto, como uma alternativa à via subcutânea, estando em desenvolvimento e otimização uma formulação destinada essencialmente para esse efeito, a Nasulin™. Até ao momento, os ensaios clínicos demonstraram que a formulação é bem absorvida e tolerada pelos doentes, evidenciando, deste modo, ainda que com baixa biodisponibilidade, a sua relativa eficácia. No que diz respeito à sua utilização com perspectiva de efeito central, sem dúvida que a doença de *Alzheimer* assume uma notoriedade particular. Já haviam sido realizados ensaios pré-clínicos que referenciavam a insulina no processo de memória, cognição e aprendizagem, pelo que os ensaios clínicos analisados apontaram também nesse sentido. Nos vários ensaios, foi demonstrado um efeito positivo na memória, especialmente quando utilizada a dose de 40 IU, embora não tenham sido usadas formulações destinadas especificamente para a via nasal. Em ambos os casos, torna-se necessário a realização de novos estudos, especialmente com uma amostra maior e durante um maior período de tempo, pela cronicidade que ambas as patologias apresentam.

Capítulo II - Farmácia Hospitalar

1. Introdução

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, a farmácia hospitalar é definida como o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber (1). Estas atividades são desenvolvidas pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, os quais desempenham um papel fundamental na promoção do uso racional do medicamento, assegurando a terapêutica aos doentes, de forma segura e eficaz. Estes também integram as equipas de cuidados de saúde e promovem ações de investigação científica e de ensino (2).

O presente relatório tem como propósito resumir os conhecimentos adquiridos ao longo do meu estágio decorrido nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB), no período de 26 de Janeiro a 20 de Março de 2015, num total de oito semanas.

2. Organização e Gestão dos SF

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SF, que garantem o uso correto e a dispensa dos medicamentos em ótimas condições aos doentes do hospital (1).

No CHCB, esta gestão é levada a cabo pelo Setor de Logística Hospitalar (SLH), que é o responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos, disponibilizando-os de forma adequada e no tempo certo para serem distribuídos pelos restantes setores (2).

2.1. Seleção de medicamentos

No CHCB a seleção dos medicamentos é feita tendo como suporte o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e o Guia Farmacoterapêutico (GFT) da instituição, estando esta tarefa a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) (2). O FHNM tem como objetivo a melhoria e a uniformização da prescrição, contudo, o GFT adquire elevada importância, pois torna disponíveis determinados medicamentos que são necessários por parte dos prescritores.

Sempre que se verifica a necessidade de um medicamento que não está incluído no GFT, o médico prescritor pode elaborar um pedido à CFT, num impresso próprio, com as justificações

que suportam tal necessidade. A partir daqui, caso a CFT aprove a sua introdução, o medicamento passa a constar no GFT do CHCB.

O farmacêutico afeto ao SLH, como membro da CFT, tem um papel fundamental neste processo, nomeadamente pela participação na seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos, sinalização à CFT de oportunidades de concentração da prescrição a fim de obter melhores condições de aquisição, uniformização da informação de medicamentos com vista à recolha de dados sobre a sua utilização e elaboração de estudos de impacto económico de fármacos cuja inclusão é proposta no GFT.

2.2. Aquisição de medicamentos

Feita a seleção dos medicamentos, segue-se a etapa de aquisição, que está a cargo dos SF em articulação com o SLH (2). Cada medicamento tem um ponto de encomenda (PE) pré-definido, de acordo com o seu consumo médio nas últimas três semanas, sendo que quando um artigo se encontra abaixo do seu PE fica sinalizado a nível informático. Assim, o farmacêutico afeto a esta área, analisa os consumos mensais e diários e os PE, de forma a avaliar a necessidade de aquisição daquele produto. Na elaboração do pedido de aquisição é importante ter em conta a classificação ABC (A: produtos de maior importância, valor ou quantidade; B: produtos de importância, quantidade ou valor intermédio; C: produtos de menor importância, valor ou quantidade), o tipo de consumo (regular, irregular ou pontual) e a urgência do pedido, ditando esta última o tempo de espera pela encomenda.

A aquisição dos medicamentos e produtos farmacêuticos pode ser realizada mediante:

- Concurso público centralizado, com recurso ao catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde;
- Concurso público organizado pela própria instituição;
- Negociação direta com laboratórios ou fornecedores;
- Consulta direta, pelo contacto da empresa titular da autorização de introdução no mercado (AIM);
- Compras urgentes a fornecedores locais (como farmácias ou outros hospitais), em caso de rutura de *stock*.

Para além dos procedimentos supracitados, os medicamentos que não possuam AIM em Portugal, mas sejam considerados imprescindíveis, a sua aquisição é feita ao abrigo de uma Autorização de Utilização Especial (AUE), devidamente regulamentada pela Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março e pelo Despacho n.º 9114/2002, de 15 de março (3,4). Neste sentido, é enviado um requerimento à Autoridade do Medicamento e produtos de saúde I.P. (INFARMED), com a devida justificação clínica pelo diretor do serviço requerente, que após aprovação, emite uma AUE que é válida pelo período de um ano.

No caso concreto dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), o seu pedido de aquisição deve acompanhar-se pelo Anexo VII da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, estipulado para o efeito (anexo 2.1) (5). Uma vez efetuado o pedido, este é enviado para o SLH, o qual emite a nota de encomenda, fechando este circuito de aquisição.

Os indicadores de qualidade na etapa de aquisição consistem na monitorização do número de pedidos urgentes e no número de roturas de medicamentos (constantes no anexo 2.2).

Durante o meu período de estágio foi-me explicado, apenas do ponto de vista teórico, todo o processo de seleção e aquisição.

2.3. Receção dos produtos farmacêuticos

Os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, após serem requisitados pelos SF do CHCB têm de ser rececionados num local apropriado e concebido para o efeito. Esta receção é realizada primariamente pelo SLH e, de seguida, em conjunto com um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) afeto ao armazém central é feita uma conferência qualitativa e quantitativa dos produtos rececionados e comparação dos lotes e prazos de validade dos mesmos com a informação presente na guia de receção, enviada em duplicado pelo fornecedor (2,6,7). Para além disso, também se verifica o estado das encomendas recebidas, bem como as condições em que os artigos chegaram aos SF (7). Após verificação das conformidades, a guia de receção é assinada pelo TDT, sendo o original enviado para o SLH e a cópia arquivada no armazém 10 (armazém central).

Alguns produtos farmacêuticos, como os derivados do plasma, interferons e matérias-primas, têm de se fazer acompanhar pelo boletim de análise para que possam ser rececionados (7).

Assim, os produtos são enviados para armazenamento no armazém 10, tendo em consideração critérios técnicos, como condições especiais de armazenamento e segurança especial de medicamentos. Os citotóxicos devem ser rececionados separadamente dos restantes e as suas caixas devidamente analisadas, de forma a averiguar a possibilidade de derrame. Caso ocorra algum derrame, recorre-se ao kit de emergência que se encontra presente nesta área (7).

O SLH detém a responsabilidade de introduzir no sistema informático as encomendas rececionadas, havendo uma posterior validação pela Assistente Técnica (AT) dos SF (7).

Mensalmente é feita uma monitorização das não conformidades assinaladas na receção das encomendas, constituindo um indicador de qualidade (anexo 2.2).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar e colaborar na receção e verificação das encomendas, atendendo a quantidades, lotes e prazos de validade dos mesmos.

2.4. Armazenamento

Na etapa de armazenamento, os produtos anteriormente rececionados são enviados para o armazém 10, que funciona como o centro de distribuição para os restantes armazéns referentes a cada sector, nomeadamente: os armazéns da dose unitária (armazém 12), farmacotecnia (armazém 13), ambulatório (armazém 20), quarentena (armazém 18), o armazém do Hospital do Fundão (armazém 11) e os sistemas de distribuição semiautomática do medicamento, *Pyxis*TM, que se encontram distribuídos pelos serviços de urgência geral, bloco operatório, urgência pediátrica e unidade de cuidados agudos e diferenciados (UCAD). Este processo está a cargo do Assistente Operacional (AO) sob orientação do TDT, excetuando os MEP que são da responsabilidade do TDT (8).

Relativamente à organização, o armazém central está dividido nos seguintes espaços: geral; inflamáveis; antissépticos e desinfetantes; duas salas para injetáveis de grande volume e duas câmaras frigoríficas, de forma a promover as condições de armazenamento ideais (luz, temperatura, humidade e segurança). A disposição dos mesmos é realizada por ordem alfabética, seguindo a denominação comum internacional (DCI), atendendo ao prazo de validade, de forma a cumprir a regra FEFO, “*first expire, first out*” (2,7). No que diz respeito aos produtos passíveis de armazenamento na secção geral, estes são organizados em prateleiras deslizantes, seguindo a seguinte classificação: uso geral, material de penso, colírios, anestésicos, antibióticos, tuberculostáticos, ambulatório, estomatologia, hemoderivados, contraceptivos e leites. Para além destas prateleiras, ainda se encontram neste espaço armários para os citotóxicos, nutrição entérica e parentérica, cofre para os MEP e estantes de reserva.

Todos os medicamentos que careçam de identificação individualizada, têm de ser previamente rotulados, constando a DCI, dosagem, prazo de validade e lote, sendo este processo devidamente conferido e registado. Assim, a emissão, impressão e validação do rótulo são efetuadas pelo TDT, sendo a rotulagem da responsabilidade do AO (7,8).

Com o intuito de aumentar a segurança e o uso correto dos medicamentos, os SF do CHCB utilizam pictogramas de alerta para os medicamentos com dosagens diferentes da mesma DCI (sinalizados com cores diferentes), medicamentos potencialmente perigosos (sinal de perigo), medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta ou em proximidade (sinal de STOP) e para fármacos LASA (“look-alike, sound-alike”), com grafia ou fonética semelhantes, a porção que difere é colocada em letras maiúsculas.

De acordo com as condições de armazenamento especiais, os MEP estão armazenados num cofre, com fechadura de segurança; os inflamáveis estão armazenados num local individualizado do restante armazém, com sinalética apropriada, contendo uma porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora; paredes interiores reforçadas e resistentes ao

fogo; chão impermeável e inclinado; um sistema de ventilação e deteção de fumos e instalação elétrica do tipo antideflagrante (2,6). Relativamente aos citotóxicos, estes encontram-se num armário específico, existindo um estojo de emergência em caso de derrames (2,6,7). Por fim, todos os produtos que necessitem de refrigeração são conservados em câmaras frigoríficas entre 2-8°C, com um sistema de controlo e registo de temperatura, bem como um sistema de alarme automático (2,6).

Para que haja uma correta gestão dos *stocks* e respetivos prazos de validade, é feita diariamente uma verificação dos produtos existentes em *stock* e, mensalmente, uma análise dos prazos de validade, constituindo dois indicadores de qualidade na etapa de armazenamento (anexo 2.2). No CHCB, a contagem dos produtos em *stock* é realizada no início de cada dia nos armazéns 10 e 12, havendo uma calendarização pré-estabelecida para cada produto. Assim, na segunda-feira faz-se a contagem da nutrição entérica, insulinas, estimulantes de colónias e alguns medicamentos termolábeis; de terça a quinta-feira uma contagem segundo a classificação ABC e, por fim, na sexta-feira (apenas no armazém 10) os injetáveis, antissépticos e desinfetantes, inflamáveis, pomadas e cremes, colírios, anestésicos e material de penso. Após esta contagem, procede-se à comparação com o que está presente no sistema informático, para prevenir e corrigir possíveis erros e estabelecer-se uma ideia concreta e realista do que está presente em *stock* (9).

No que atende à conferência dos prazos de validade, mensalmente é elaborada uma lista dos produtos cuja validade expira dentro de 4 meses, de modo a avaliar a possibilidade de consumo nos próximos meses ou troca com outros hospitais. Caso nenhuma das alternativas referidas seja possível, os produtos são encaminhados para o armazém de quarentena, para que sejam destruídos posteriormente (9). Mensalmente é efetuado o controlo das gavetas de *stock* de apoio do armazém 12, verificando-se as validades e a correta arrumação dos medicamentos, sendo registados os medicamentos com validade inferior a 6 meses (9).

Durante o período de estágio, no âmbito do armazenamento, participei no armazenamento dos produtos rececionados, acompanhei a elaboração dos rótulos e rotulei os vários medicamentos. Também fiz a contagem dos *stocks* e verifiquei os prazos de validade.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos, como parte integrante das funções dos serviços hospitalares, tem como propósito diminuir os erros relacionados com os medicamentos, através da implementação de circuitos próprios que tornam disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, respeitando a prescrição médica proposta (6).

Existem vários tipos de distribuição de medicamentos, dispositivos médicos ou produtos farmacêuticos, designadamente, distribuição clássica ou tradicional, distribuição de *stocks* nivelados, distribuição em dose unitária e distribuição em ambulatório (8).

3.1. Distribuição Tradicional

Na distribuição tradicional, cada serviço hospitalar possui uma composição quantitativa e qualitativa pré-definida para os seus medicamentos e produtos farmacêuticos, com base nos perfis de consumo dos mesmos, que é estabelecida entre o farmacêutico responsável, o diretor do serviço e o enfermeiro chefe (2,6,8).

Assim, mediante a necessidade de reposição, o enfermeiro chefe do serviço elabora eletronicamente um pedido para os SF, o qual é preparado de forma individualizada em sacos agrafados. Após reunião dos vários pedidos, estes são devidamente conferidos pelo TDT e enviados pelo AO para o respetivo serviço, onde o enfermeiro procederá à verificação dos mesmos. Nos SF do CHCB cada serviço hospitalar tem um dia específico para proceder à requisição dos produtos em falta, sendo que cada pedido só é satisfeito no próprio dia desde que realizado até às 14h.

No período de estágio, presenciei e participei na preparação dos pedidos requisitados pelos vários serviços.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

3.2.1. Sistema de reposição por carregamento e troca de carros

Este sistema de reposição baseia-se na existência de carros com várias gavetas contendo medicamentos, com uma composição pré-definida para cada produto, havendo reposição dos mesmos de forma a atingir o nível desejado (8). Este processo é feito com uma periodicidade pré-estabelecida para cada serviço e com recurso a um leitor ótico (PDA), no qual são introduzidos os produtos repostos e as respetivas quantidades. No CHCB os serviços incluídos neste sistema de distribuição são: a unidade de cirurgia de ambulatório, urgência obstétrica, neonatologia, viatura médica de emergência e reanimação (VMER), unidade de cuidados intensivos (UCI) e unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC). Estas duas últimas possuem dois carros, para garantir que um está sempre disponível na unidade, enquanto o outro está presente nos SF para reposição.

Para além de haver uma contagem dos produtos e respetiva reposição, mensalmente são verificadas as validades, de modo a que os medicamentos que expirem nesse mês sejam retirados.

Durante o meu estágio tive contacto com este método de distribuição, realizando a reposição dos produtos em falta e a verificação das respetivas validades.

3.2.2. Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM

O sistema *Pyxis*TM baseia-se num equipamento eletrónico composto por várias divisórias com medicamentos. Neste sistema é necessário definir-se um *stock* máximo e mínimo para cada produto e uma periodicidade de reposição, atendendo ao perfil de consumo de cada unidade (8). Desta forma, à medida que a equipa de enfermagem retira do *Pyxis*TM a medicação necessária com o nome do doente em causa, este gera consumo, colocando o medicamento nas listagens de reposição assim que este atinja o *stock* mínimo (8,10).

Assim, durante a reposição, o TDT introduz o número mecanográfico e a sua impressão digital e posteriormente seleciona os medicamentos a repor. De seguida, o sistema abre os compartimentos um a um e, em cada um é confirmado o número de medicamentos no sistema, indicado a quantidade a repor e verificadas as respetivas validades. Relativamente aos MEP, apesar de constarem nas listagens, a sua reposição está a cargo do farmacêutico responsável pelos mesmos, nomeadamente o farmacêutico de ambulatório (10).

Em termos de indicadores de qualidade, mensalmente é realizada uma recolha dos produtos cuja validade esteja a caducar e, sempre que seja detetada uma diferença no *stock*, é feita uma análise das discrepâncias pelo farmacêutico responsável (anexo 2.2) (8,10).

Durante o meu estágio acompanhei e colaborei na reposição do *stock* nos vários *Pyxis*TM, bem como verifiquei os prazos de validade e retirei os produtos que haviam expirado.

3.3. Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) representada na Figura 2.1 caracteriza-se pela distribuição de medicamentos, para um período de 24h, destacando-se dos outros sistemas de distribuição por garantir uma maior segurança e eficiência no circuito do medicamento, racionalizar melhor a terapêutica, permitir o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e a diminuição dos erros associados (2,6,11,12).

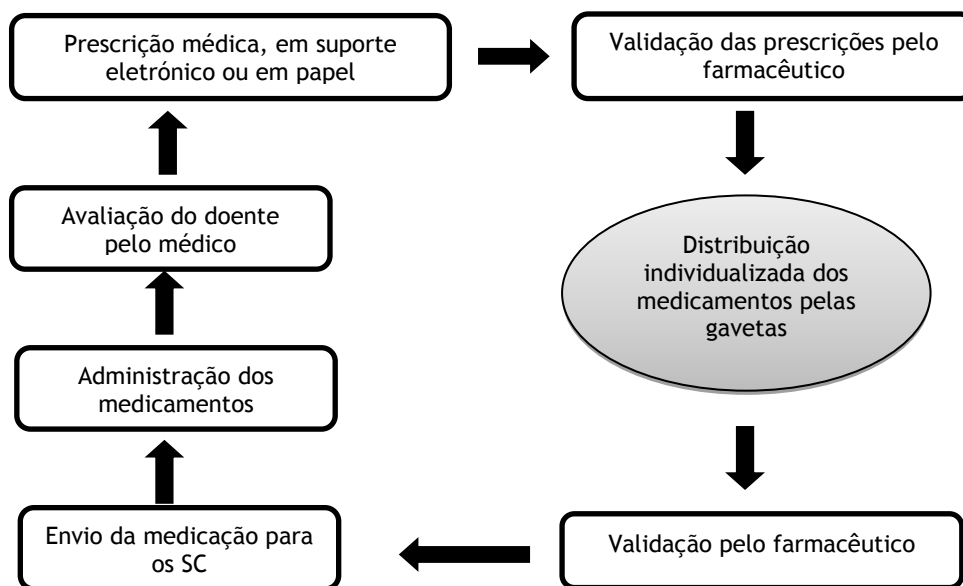


Figura 2.1: Processo de DDIDU.

No CHCB este tipo de distribuição é aplicado aos seguintes serviços: cirurgia 1, cirurgia 2, psiquiatria, UCI, UAVC, medicina 1, medicina 2, pneumologia, especialidades cirúrgicas (cirurgia estética reconstrutiva, oftalmologia, estomatologia, urologia e reumatologia), pediatria, UCAD, gastroenterologia, especialidades médicas (cardiologia e neurologia), ortopedia, ginecologia e obstetrícia. Contudo, não são distribuídos por DDIDU os injetáveis de grande volume, material de penso e os medicamentos sujeitos a controlo especial, como os hemoderivados e os MEP (12).

Este circuito de distribuição é iniciado por uma prescrição médica, na sua maioria em suporte informático, excetuando a UAVC e a UCI, em que as prescrições são transcritas, pois embora sejam feitas no sistema informático não transitam para o sistema de gestão integrada do circuito do medicamento. Desta forma, é necessário transcrever a prescrição, o que aumenta a possibilidade de erros. Para além disto, quando a prescrição se encontra informatizada aparecem alertas de informação, relativamente a: tempos de antibioterapia, interações, doses máximas, preenchimento de formulário e justificação de antibióticos e reações alérgicas, que ajudam o médico durante a prescrição, bem como o acesso direto ao Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) e prontuário terapêutico (12).

Assim, após a receção da prescrição, o farmacêutico procede à validação da mesma, verificando se existem duplicações medicamentosas; dose, vias ou frequências incorretas; possíveis interações ou alergias; cumprimento do GFT do CHCB e se as justificações para a prescrição de antibióticos de uso restrito são válidas. Nesta etapa o farmacêutico pode necessitar de consultar o médico, ou mesmo de realizar alguma intervenção farmacêutica, ficando tudo registado numa base de dados para registo de Intervenções Farmacêuticas (12,13).

De seguida, o farmacêutico envia o mapa de distribuição de cada um dos serviços para os sistemas semiautomáticos *KARDEX* e *FDS (Fast Dispensing System)*, que visam diminuir os erros associados e, portanto a melhoria da qualidade do trabalho, bem como aumentar a rapidez de preparação (2,6,12). A etapa de preparação está a cargo de um TDT que, com o auxílio dos dois sistemas referidos e juntamente com o *stock* existente no armazém 12, procede à preparação da cassete de cada serviço. Esta preparação consiste na identificação de cada uma das gavetas com os elementos identificativos de cada doente (número da cama, nome, número do processo, data de nascimento) e distribuição dos medicamentos pelos quatro compartimentos da gaveta (manhã, tarde, noite, SOS). Os medicamentos que, pelo seu tamanho não se adequam a estas gavetas, são colocados numa caixa correspondente ao serviço onde se incluem, devidamente identificados por doente. Quando se trata de um medicamento que está em rutura de *stock* ou se encontra no frio, coloca-se uma etiqueta no interior da gaveta para fazer essa mesma sinalização. De realçar que, quando existem nomes semelhantes em gavetas próximas, coloca-se uma sinalética de “nomes idênticos”, com o intuito de minimizar a troca de medicação aquando da administração e, em situações de administração parcial de uma ampola, uma etiqueta com “dose parcial”(12).

Posteriormente, segue-se a conferência e validação das cassetes por um farmacêutico. Entre o período da validação e a entrega da cassete no respetivo serviço, podem existir alterações à terapêutica, altas ou casos de internamento de novos doentes, pelo que os farmacêuticos afetos à sala de validação têm a função de atualizar as cassetes mediante o estado das prescrições (12).

A entrega das cassetes nos serviços clínicos (SC) é realizada por um AO, estando o horário previamente definido para cada um dos serviços. Contudo, pode haver necessidade de algum medicamento fora dos períodos estabelecidos, pelo que existem os “pedidos urgentes”, que asseguram a terapêutica até ao próximo envio da medicação. Estes são dispensados pelo farmacêutico, de forma individualizada para cada doente e levados pelo AO ao serviço em questão, existindo uma calendarização prévia das horas de entrega dos mesmos (12).

Os medicamentos que não sejam administrados são devolvidos aos SF para que sejam revertidos. Este processo é feito por um TDT, que regista a revertência a nível informático por doente e por dia (12).

Relativamente aos indicadores de qualidade deste setor, consideram-se os seguintes: monitorização do cumprimento do horário de entrega; monitorização do número de regularizações efetuadas; monitorização dos erros de medicação distribuída em dose unitária e monitorização do número de não conformidades no armazenamento (anexo 2.2).

Durante o período de estágio, no âmbito da distribuição em dose unitária, tive a possibilidade de acompanhar a validação da prescrição, bem como a conferência da medicação preparada

nas cassetes pelos TDT, participando nesta última ativamente, com a devida supervisão. Registei as conformidades e as não conformidades aquando da conferência da medicação e efetuei três notificações quando encontrei erros nesta etapa. Depois, mediante a necessidade de alteração da terapêutica, atualizava as cassetes, sendo posteriormente verificadas pelos farmacêuticos. Para além disto, durante o dia ia analisando se existiam pedidos urgentes e satisfazia os mesmos. Também colaborei nos cálculos relativos à quantidade de ampolas a enviar para 24h de perfusão.

3.4. Distribuição em regime de ambulatório

A nível hospitalar, a cedência de medicamentos em regime de ambulatório adquire particular importância, pelo facto de existirem patologias para as quais as farmácias comunitárias não conseguem assegurar o tratamento, bem como pela necessidade de vigilância e acompanhamento que as características próprias das patologias, a toxicidade dos fármacos e o seu valor económico imprimem (2,6,14).

Nesse sentido, os SF do CHCB dispensam, de forma gratuita, medicamentos aos doentes procedentes das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e, excecionalmente, a doentes atendidos no serviço de urgência do hospital (15). Para além destes casos, de acordo com o Despacho nº 18419/2010 de 2 de dezembro, também é possível dispensar medicamentos biológicos a doentes externos ao hospital (15,16). Esta dispensa contempla as patologias abrangidas pela legislação, sendo que no CHCB estas são: foro oncológico, insuficiência renal crónica, VIH/SIDA, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, planeamento familiar, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas, doença de Crohn, erro congénito do metabolismo, coagulopatias congénitas (tratamento domiciliário). Para além destas, no CHCB é ainda cedida medicação para algumas patologias não legisladas, mas aprovadas pelo conselho de administração: hipertensão pulmonar; hepatite B; VIH/SIDA (outros anti-infecciosos); outros (xaropes, papéis, colírios fortificados, AUE, órfãos) (15).

Este circuito de distribuição inicia-se pela prescrição médica eletrónica, emitida por um médico do CHCB, na qual constam: a identificação do doente e o nº de beneficiário; identificação do médico; data da emissão; designação do (s) medicamento (s), dose, posologia, forma farmacêutica e nº de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica (15).

No primeiro ato da dispensa deverá ser o utente a dirigir-se aos SF, devidamente identificado com o cartão de cidadão, nas vezes posteriores esta dispensa já é concedida ao próprio ou a um cuidador ou familiar, o qual apresenta a sua identificação e a do utente que representa. De seguida, o farmacêutico valida a prescrição e procede à dispensa, fornecendo a correta informação ao doente, de forma verbal, ou com recurso a pictogramas e a folhetos

informativos, onde constam o nome, dosagem e forma do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar no decorrer da administração ou efeitos secundários possíveis com a terapêutica. Toda esta preocupação prende-se com a importância de promover a adesão à terapêutica e a utilização correta do medicamento. Para além disto, sensibiliza-se o utente para uma maior responsabilidade relativamente ao tratamento e explica-se todo o processo da monitorização da adesão, notificação de efeitos adversos, consequências do não cumprimento do plano terapêutico, não comparências às consultas ou ações a tomar perante a perda ou roubo dos medicamentos, para que este, estando devidamente esclarecido, assine o termo de responsabilidade (anexo 2.3). No que concerne à quantidade cedida, esta é calculada mediante a posologia para o período de um mês, com a exceção dos anticoncecionais utilizados no âmbito do planeamento familiar, que são cedidos para três meses, por autorização do Conselho de Administração. Após a dispensa, é efetuado o registo informático da medicação cedida, colocando os seguintes elementos: designação do (s) medicamento (s), dosagem, forma farmacêutica, número de unidades dispensadas e os respetivos lotes, bem como o episódio no qual o medicamento foi prescrito, o médico prescritor e o respetivo centro de custo, sendo gerado um número de imputação correspondente a esta dispensa. Para além disso, coloca-se nas observações o nome e o número de identificação da pessoa que fez o levantamento. Nos casos em que a prescrição é materializada, todos estes dados são registados na respetiva receita, sendo necessária também a assinatura de quem procedeu ao levantamento (14,15).

No dia seguinte, o farmacêutico é responsável pela conferência de todas as dispensas efetuadas, verificando se o medicamento e a quantidade cedida, centro de custo ao qual se imputou a medicação, lote e número de imputação estão corretos, procedendo assim, ao arquivo das prescrições quando em formato de papel (15).

A distribuição em regime de ambulatório contempla ainda, em casos excecionais, o envio da medicação por correio, para os doentes que residam numa localidade a mais de 25 km do hospital e que, por impossibilidade de se dirigirem ao hospital, mantêm o direito da mesma. Assim, no ato da consulta efetua-se uma dispensa para dois meses e, posteriormente, aquando do envio do correio também para o mesmo período, por autorização da CFT (15).

Os farmacêuticos afetos a este setor, com o intuito de avaliar a adesão à terapêutica e controlar os *stocks* existentes, assegurando a continuidade do tratamento, realizam o seguimento farmacoterapêutico dos doentes, especialmente nas seguintes patologias: esclerose múltipla, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica e medicamentos biológicos, entre outros. Este consiste num registo em folhas de excel, onde constam as datas de dispensa e as previstas para a mesma, sendo que quando se verifica que um doente sistematicamente se atrasa ou simplesmente não vem levantar a medicação, procede-se a uma notificação de não adesão ao médico prescritor (15).

Todo este processo envolvido na distribuição em regime de ambulatório é suportado por um sistema informático eficaz, associado a um sistema robotizado de dispensa integrado (*Consis*), que aumenta a rapidez e segurança na dispensa dos medicamentos. Contudo, também existem medicamentos armazenados em armários metálicos e numa câmara frigorífica, de forma a garantirem as condições adequadas de armazenamento (15).

Semanalmente é feita a contagem dos *stocks*, normalmente à segunda-feira, à exceção dos MEP, sendo que à terça-feira procede-se à reposição das encomendas anteriormente pedidas (15).

Relativamente aos indicadores de qualidade referentes a este setor, os objetivos consistem em: atualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa; monitorizar o número de erros na dispensa (medicamento e dosagem); monitorizar a correta imputação aos centros de custo e monitorizar o número de regularizações efetuadas. Também a contagem semanal de *stocks* constitui um indicador de qualidade (anexo 2.2).

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar todo o processo de dispensa, tomando contacto com as patologias em causa e retendo todos os pontos importantes a ter em conta no momento da dispensa. Também realizei algumas dispensas e respetiva imputação informática, com a devida supervisão. Nas segundas-feiras realizei a contagem de *stocks*, observei o pedido de reposição de *stocks*, verifiquei os PE e aquando da receção das mesmas, procedi à sua arrumação, quer no *Consis*, ou nos armários e câmara frigorífica. Colaborei no processo de conferência das prescrições médicas e na preparação da medicação para enviar pelo correio. Fiz o seguimento farmacoterapêutico, nomeadamente de doentes com esclerose múltipla e realizei uma pesquisa acerca da forma de titulação relativa ao interferão B 1-b, utilizado para o tratamento da esclerose múltipla.

3.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial

No CHCB, os hemoderivados e os MEP estão sujeitos a um controlo especial no âmbito da sua distribuição. Os SF efetuam a sua distribuição para os serviços clínicos e no caso concreto dos hemoderivados também para os doentes de ambulatório, sendo este circuito da responsabilidade do farmacêutico afeto ao setor de ambulatório.

3.5.1. Circuito de medicamentos hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos obtidos por fracionamento e purificação do plasma humano, sendo os principais a albumina, as imunoglobulinas e os fatores de coagulação (17). Aqueles cuja dispensa aos doentes em regime ambulatório é possível, encontram-se abrangidos pela legislação ou autorizados pelo Conselho de Administração, estando a sua requisição, distribuição e administração regulamentadas pelo Despacho nº1051/2000 de 14 de

setembro (2,6,18,19). Este despacho define os procedimentos de registo a que estes medicamentos estão sujeitos, tendo como propósito garantir um maior controlo, dado o risco subjacente de transmissão de doenças infetocontagiosas (18).

Assim, a dispensa destes medicamentos é precedida pela prescrição médica, efetuada num impresso próprio para o efeito (anexo 2.4), constituído por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”, sendo a primeira autocopiativa e contendo as instruções relativas ao processo de preenchimento, circuito e arquivo (18,19).

Depois, aquando da receção da prescrição, o farmacêutico afeto ao setor do ambulatório, valida a mesma, certificando-se que os quadros A (identificação do doente e médico) e B (requisição/justificação clínica) estão corretamente preenchidos. No ato da dispensa, o farmacêutico, após validação da prescrição, procede ao preenchimento do quadro C (registo de distribuição), colocando o nome e a dose do hemoderivado, o lote, o laboratório de origem e o nº do certificado de aprovação atribuído pelo INFARMED. Cada hemoderivado é etiquetado corretamente, com a identificação do respetivo doente e do serviço requisitante. De forma a corroborar este procedimento, o farmacêutico e o funcionário que procede ao levantamento do hemoderivado assinam o impresso e, o farmacêutico conclui a dispensa, com a imputação informática do hemoderivado fornecido, anotando na “Via Farmácia” o registo dessa imputação. A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF, enquanto que a “Via Serviço” é enviada juntamente com o medicamento para o serviço requisitante, para que o enfermeiro que procede à administração conclua o preenchimento (Quadro D- registo de administração). Caso os produtos não sejam administrados num período de 24h, têm de ser devolvidos aos SF, sendo lavrada a devolução pelo enfermeiro no Quadro D. Se os hemoderivados tiverem como destino um doente em regime ambulatório, este é que é responsável pela assinatura na “Via Farmácia”, a qual juntamente com a “Via Serviço” ficam arquivadas nos SF (18).

O circuito de dispensa de hemoderivados termina quando o farmacêutico responsável se dirige ao serviço clínico e, verifica o correto preenchimento do Quadro D, no que concerne à data de administração, nome e dose do hemoderivado, quantidade administrada, lote, laboratório de origem, assinatura e nº mecanográfico do enfermeiro. Se nessa verificação, o farmacêutico constatar que alguma dose não foi administrada ao doente nem devolvida à farmácia, consta como uma não conformidade (anexo 2.2) (18).

No período de estágio, no âmbito da distribuição dos hemoderivados, tive a possibilidade de acompanhar todo o seu circuito (com destino a um serviço clínico e também para regime de ambulatório). Desta forma, procedi à sua correta dispensa, preenchendo o Quadro C e imputando o seu consumo a nível informático. Desloquei-me aos serviços, juntamente com o farmacêutico de ambulatório, com o intuito de verificar o correto preenchimento dos impressos e análise das conformidades. Para além disto, também realizei uma tabela do

consumo de albuminas nos meses de janeiro e fevereiro de 2015 no CHCB, para análise das justificações clínicas.

3.5.2. Circuito de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os MEP, devido à capacidade de causar tolerância e dependência, estão sujeitos a um maior controlo e a uma legislação especial (20). Estes são devidamente regulamentados pelo Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, o qual define a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”, realçando o importante papel do farmacêutico no circuito de distribuição dos mesmos (2,6,21,22).

Nos SF dos CHCB, os MEP encontram-se nos armazéns geral e de ambulatório, armazenados num cofre de dupla fechadura, reservado para o efeito. Ao nível dos SC, os MEP estão armazenados num pequeno cofre de dupla fechadura ou na gaveta do *pyxis*TM, sendo o *stock* estabelecido entre os SF e os SC, consoante as necessidades do serviço. Todos os movimentos de MEP entre os SF e os SC têm de ser realizados num livro de registos/requisições próprio (designado por Anexo X), com folhas autocopiativas, constituídas pelo original e duplicado (anexo 2.5), à exceção dos *pyxis*TM, em que a reposição é feita mediante as listagens impressas, válidas por autorização do INFARMED (5,22).

O circuito de cedência dos MEP inicia-se mediante a apresentação do Anexo X nos SF, devidamente preenchido pelo enfermeiro e assinada pelo Diretor do Serviço ou legal substituído (com a identificação do doente e respetivo nº do processo clínico, dosagem do medicamento administrado e assinatura de quem o administrou), sendo que cada requisição apenas pode comportar uma substância ativa. Aquando da reposição, o farmacêutico valida os registos efetuados e assina o Anexo X, bem como a pessoa que recebe o fármaco em causa. De seguida, faz a imputação do consumo do medicamento, por lote, ficando o original do impresso arquivado nos SF, enquanto o duplicado é enviado juntamente com o medicamento para o SC. No dia seguinte, o farmacêutico afeto ao setor de ambulatório confere todas as requisições, para que depois sejam entregues à AT, para que esta, trimestralmente, envie uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e de todos os movimentos dos MEP ao INFARMED. Nos SC que possuem *pyxis*TM, uma vez que os MEP encontram-se lá armazenados, a sua reposição é feita pelo farmacêutico de ambulatório, que mediante as listagens impressas deste sistema, faz a devida reposição (22).

Para que haja uma correta gestão dos *stocks* e respetivos prazos de validade, semanalmente é feita uma verificação dos MEP existentes em *stock* e, mensalmente, uma análise dos prazos de validade e lotes dos mesmos nos vários SC, constituindo dois indicadores de qualidade neste circuito especial (anexo 2.2). A contagem dos MEP em *stock* é feita nos armazéns 10 e 20 por um farmacêutico e pela AT, os quais verificam se há concordância entre o *stock* físico e o *stock* informático. Caso tal não se verifique, é feita uma análise detalhada relativamente

a todos os seus consumos, devoluções e transferências, de forma a detetar e corrigir tal desvio. Relativamente à verificação dos prazos de validade dos MEP, mensalmente o farmacêutico de ambulatório desloca-se aos SC para conferir se existe algum medicamento que expire brevemente e, caso isso se verifique, procede à troca do mesmo por um de validade maior, encaminhando o MEP de validade inferior para um SC que tenha um maior consumo (22).

No meu período de estágio, acompanhei todo o circuito de distribuição de estupefacientes e psicotrópicos. Quando havia a cedência de um MEP, ficava responsável por realizar essa imputação a nível informático, conferindo no dia seguinte juntamente com a farmacêutica de ambulatório se estava tudo conforme. Preparei a medicação para repor nos *pyxis*TM e desloquei-me duas vezes aos mesmos para repor estes medicamentos. Para além disto, colaborei juntamente com a AT na contagem de *stocks* e dirigi-me aos vários SC, com a farmacêutica afeta ao setor, para registarmos o lote e as datas de validade dos mesmos relativos ao mês de fevereiro.

4. Farmacotecnia

A farmacotecnia é o setor dos SF onde é efetuada a preparação de medicamentos necessários à prática hospitalar (11). A nível hospitalar este setor assume particular importância, uma vez que a indústria farmacêutica apresenta algumas limitações, nomeadamente no que concerne a doentes com necessidades terapêuticas específicas. Assim, esta área apresenta como objetivo responder de forma eficaz à individualização terapêutica, garantindo a preparação de formulações que não são disponibilizadas pela indústria farmacêutica e assegurando uma maior segurança e qualidade nas preparações farmacêuticas efetuadas (2,6,11). Para que tal objetivo seja concretizado, torna-se imperativa a implementação, desenvolvimento e manutenção de um Sistema de Gestão de Qualidade na preparação de formulações farmacêuticas (2,6).

Nos SF do CHCB, o setor de farmacotecnia comporta as seguintes áreas:

- Preparações farmacêuticas estéreis de citotóxicos injetáveis e biológicos;
- Preparações farmacêuticas estéreis de nutrição parentérica (NP) e de outras soluções estéreis;
- Preparações farmacêuticas não estéreis;
- Reembalagem;
- Preparação de água purificada.

4.1. Preparações farmacêuticas estéreis de citotóxicos injetáveis e biológicos

O processo de preparação dos citotóxicos é iniciado por uma prescrição médica, de preferência por via informática, a qual se baseia em protocolos pré-estabelecidos e aprovados para um determinado diagnóstico (2,23,24). O protocolo prescrito comporta os fármacos citotóxicos e a pré-medicação utilizada para controlar os efeitos adversos que os antecedentes provocam, fazendo referência ao ciclo de tratamento e ao dia do mesmo, bem como aos elementos identificativos do doente (nome, peso, altura, área de superfície corporal, creatinina, clearance de creatinina) (23). Os protocolos com que me deparei no decorrer do meu estágio estão presentes no anexo 2.6.

Relativamente aos efeitos adversos resultantes desta terapêutica, as náuseas e os vômitos são os mais comuns, sendo portanto prescritos agentes antieméticos como pré-medicação. Para além destes, também é comum a prescrição de clemastina, ranitidina, paracetamol, atropina, hidroxizina, prednisolona. A utilização dos agentes antieméticos varia em função do tipo de emese associada. Portanto, perante uma emese aguda (ocorre nas 24h subsequentes ao tratamento) é mais comum o uso de metoclopramida ou ondansetron, em associação com dexametasona; numa emese tardia (decorridas 24h após administração) a utilização de dexametasona e metoclopramida ou domperidona; em situações de vômitos antecipatórios o uso de lorazepam é bastante útil (20).

Assim, o setor de farmacotecnia recebe a confirmação da prescrição pelo enfermeiro do hospital de dia e anota o nome do doente e a hora da confirmação. Após esta receção, o farmacêutico procede à validação da prescrição, verificando se a terapêutica é adequada à patologia diagnosticada e se as doses estão corretas, tendo em conta a área de superfície corporal do doente. Uma vez feita a validação da prescrição, é emitido um mapa em duplicado, com a designação do serviço, identificação do doente, com os seus respetivos dados, o protocolo prescrito e a descrição da medicação. Uma das cópias segue juntamente com o citotóxico para o serviço, enquanto a outra fica arquivada nos SF, sendo utilizada para a elaboração do perfil farmacoterapêutico do doente (23). Para além disto, é necessária a preparação do rótulo para cada citotóxico, onde constam pelo menos dois elementos identificativos do doente (nome e número do processo) e a palavra citotóxico sublinhada a amarelo.

Dada a perigosidade deste tipo de preparações e com o intuito de garantir a máxima segurança das pessoas envolvidas no processo de manipulação, os SF do CHCB dispõem de uma Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos. Esta unidade comporta um sistema modular de salas limpas *Misterium*TM, constituído por um pré-sala, onde o manipulador se equipa com o vestuário adequado (bata, touca, máscara, cobre-sapatos e luvas) e realiza a correta lavagem e desinfeção das mãos e, a sala de preparação, equipada com a câmara de

fluxo de ar laminar vertical (CFALV Classe II B) afeta à reconstituição/diluição destes fármacos (23). Neste processo é feita a manutenção da qualidade do ar, através da presença de filtros HEPA, conferindo deste modo, condições de assepsia na manipulação do citotóxico, bem como proteção do operador e do ambiente que o rodeia (23). Para além disso, é necessário respeitar determinadas condições de temperatura e pressão em cada uma das salas, sendo os valores de aceitação os seguintes:

- Temperatura < 25°C em ambas as salas;
- Pressão >1 mmH₂O na pré-sala e ≤0 mmH₂O na sala de preparação.

A pressão diferencial negativa no interior da sala de preparação impede a passagem das substâncias perigosas para a antecâmara. Assim, para que exista um controlo adequado são registados os valores destes parâmetros num impresso próprio afixado da parte de fora do sistema (23,24). O sistema deve ser colocado em funcionamento 30 minutos antes de se iniciar a manipulação e as superfícies da CFLV desinfetadas com álcool (a uma concentração de 70%) (2,23,24).

Para a preparação do citotóxico é necessária a seleção do material adequado, devendo para isso utilizar-se preferencialmente sistemas de transferência em circuito fechado (*spikes*) e sistemas de *luer lock*. Para além disso, a escolha das seringas é feita em função do volume a manipular, com a ressalva que não deverá ocupar mais de $\frac{3}{4}$ da capacidade da mesma. Posteriormente, este material bem como o citotóxico são pulverizados e colocados num tabuleiro metálico e introduzidos no interior da sala pelo transfer. Este funciona como uma janela de dupla porta com duplo encravamento, que permite a passagem do material de um lado para o outro, sem que seja possível a abertura das duas portas em simultâneo, o que contribui para a garantia da assepsia pretendida (23,24).

No decorrer da preparação, o material cortante/perfurante, as seringas e os frascos de citotóxicos são descartados para um contentor de plástico rígido (biobox) e, as luvas e o restante equipamento, para um saco de cor vermelha, os quais são posteriormente incinerados a temperaturas superiores a 1000°C (2,23). Caso reste algum medicamento no decorrer da preparação, este é aproveitado, passando a constar da lista de remanescentes, ficando devidamente registado, para que possa ser utilizado noutra preparação. Após o término da preparação, o citotóxico protegido com papel de alumínio e devidamente rotulado é colocado no transfer, para que seja recolhido no exterior por um farmacêutico. Este, com luvas próprias para o efeito, retira o medicamento e transfere-o para uma maleta hermética, destinada especificamente ao transporte dos citotóxicos, que é levada para o serviço por um AO (23). É importante realçar que no CHCB foi instituída uma nova sinalética relativamente à perigosidade dos citotóxicos, existindo três autocolantes distintos para cada tipo de citotóxico, nomeadamente “citotóxico”, “irritante” ou “vesicante”. Por fim, a CFALV é limpa com álcool (a uma concentração de 70%) e mantida em funcionamento durante mais 15-20

minutos, para que sejam arrastadas quaisquer partículas que se encontrem em circulação (2,23).

Em caso de acidentes, o CHCB possui um kit de emergência, que se encontra na sala limpa, armazém central e receção, sendo constituído por: máscara de proteção respiratória P3, luvas, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos, bata, contentor rígido, compressas absorventes, resguardos descartáveis, material de demarcação, saco do lixo de cor vermelha, pá e pinça para recolha dos vidros, solução de irrigação de Cloreto de Sódio (NaCl a uma concentração de 0,9%) e detergente alcalino para remoção dos resíduos e o formulário de ocorrência (25).

Os indicadores de qualidade referentes ao setor de farmacotecnia estão descritos no anexo 2.2.

Durante o meu período de estágio relativamente à preparação de citotóxicos injetáveis, rececionei, por telefone, as confirmações dos protocolos prescritos pelo hospital de dia, anotando o nome do doente e a hora da confirmação; fiz a validação de um protocolo, tendo em conta a área de superfície corporal do doente; preparei a pré-medicação incluída em cada protocolo, realçando a necessidade de colocar uma etiqueta de “guardar no frigorífico” no caso particular da dexametasona e levei as malas herméticas com os citotóxicos e a pré-medicação aos AO, para que os entregassem nos serviços. Observei a preparação de citotóxicos injetáveis; efetuei a preparação de Azacitidina utilizada subcutaneamente no Síndrome Mielodisplásico, reconstituindo o pó liofilizado com 4 ml de água e retirando 3,2 ml da solução para uma seringa devidamente rotulada, tendo cuidado para não haver sobreposição com a marcação do volume; colaborei na preparação do Bortezimib para aplicação subcutânea no mieloma múltiplo, sem menção de remissão, cuja preparação consistiu na reconstituição do pó liofilizado com 1,4 ml de NaCl 0,9% e aspiração de um volume de 0,84 ml da solução para uma seringa, também devidamente rotulada. Colaborei na preparação de *Myozyme*® (alglucosidase alfa) para duas doentes com doença de Pompe, uma doença hereditária rara, caracterizada pela deficiência na enzima alfa-glucosidase, através da reconstituição do pó liofilizado com 10ml de água para preparações injetáveis, seguida pela diluição de vários frascos em NaCl 0,9% (26). No final do dia atualizei os perfis farmacoterapêuticos dos doentes e, quando se tratava de um doente novo, procedi à criação do seu perfil, de forma manual. Também calculei o tempo médio de espera entre a confirmação do citotóxico e a preparação do mesmo, que consiste num indicador de qualidade para este setor e, registei o valor da temperatura mínima e máxima do frigorífico, a qual deve estar compreendida entre 2-8°C. Para além disto, fiz a contagens de *stocks* relativos a este setor, que se encontravam no armazém 13, armazém 10 e câmara frigorífica 2, consistindo num indicador de qualidade e conferi e arrumei as encomendas do material clínico pedido por este serviço.

4.2. Preparações farmacêuticas estéreis de nutrição parentérica (NP) e de outras soluções estéreis

As bolsas de nutrição parentérica compõem a maioria das preparações estéreis dispensadas, embora os colírios e as soluções injetáveis também contemplem as preparações efetuadas por este setor.

A NP consiste no fornecimento de nutrientes por via endovenosa (IV) quando não há possibilidade da sua administração por via oral/entérica ou quando a nutrição por estas vias não é suficiente (27). As bolsas de NP são constituídas por compartimentos de macronutrientes (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos, separados por zonas seladas que se rompem no momento da reconstituição. Depois, mediante as necessidades do doente, podem ser aditivadas com oligoelementos, vitaminas e alanina-glutamina, assumindo um prazo máximo de utilização de 7 dias em refrigeração (2-8°C) mais 2 dias à temperatura ambiente (28).

O processo de preparação destas bolsas de NP inicia-se pela prescrição médica das mesmas pelos diferentes serviços, onde consta a identificação do doente e a composição da preparação. Diariamente o farmacêutico desloca-se ou efetua uma chamada telefónica para as enfermarias, com o intuito de avaliar a necessidade de preparação das bolsas, tendo em conta a existência de alguma em *stock* para o doente em questão. Caso alguma bolsa não tenha sido utilizada e seja revertida, pode aproveitar-se para outro doente, desde que fique registado devidamente e seja impresso um novo rótulo com as informações atualizadas. Uma vez confirmada a necessidade de preparação, o farmacêutico afeto ao setor da farmacotecnia valida a prescrição, tendo em conta a compatibilidade dos aditivos (28). Seguidamente, seleciona a bolsa (central ou periférica, dependendo da osmolaridade das mesmas) e os aditivos prescritos para o doente e introduz o lote e a data de validade dos mesmos informaticamente. A partir daqui, é emitido um rótulo com a identificação do doente, a composição da bolsa e a via de administração (periférica ou central), sendo esta última realçada a amarelo.

A preparação de bolsas parentéricas decorre num sistema modular de salas limpas *Misterium*TM, o qual é constituído por uma pré-sala e uma sala de preparação, à semelhança do referido na preparação dos citotóxicos injetáveis (28). Ambas as salas devem respeitar os valores de pressão e temperatura definidos, sendo feito diariamente um registo dos valores dos mesmos, os quais devem estar compreendidos:

- Temperatura 21,5°C ±2,5% em ambas as salas;
- Pressão 1-2 mmH₂O na pré-sala e 3-4 mmH₂O na sala de preparação.

A pressão positiva em ambas as salas tem como propósito impedir a entrada de substâncias contaminantes, sendo a pressão na sala de preparação mais positiva ainda. Na sala de preparação está presente a câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFALH Classe I), adequada a este tipo de manipulações, que juntamente com os filtros HEPA, asseguram a proteção microbiológica do produto. A câmara deve ser colocada em funcionamento 30 minutos antes de se iniciar o trabalho e as superfícies da mesma desinfetadas com álcool (a uma concentração de 70%). De seguida, após reunir o material necessário e introduzi-lo no transfer, o farmacêutico equipa-se com bata esterilizada, protetores de sapatos, touca, máscara e luvas, estando apto para a preparação (28).

O procedimento para a reconstituição das bolsas difere de acordo com a marca comercial das mesmas, sendo que no CHCB, as bolsas *Nutriflex®* são aditivadas da seguinte forma: rompe-se o compartimento da glucose; adiciona-se a alanina-glutamina; adiciona-se os oligoelementos; misturam-se os lípidos e, por fim, acrescentam-se as vitaminas, homogeneizando-se entre cada etapa.

Após o término, as bolsas de NP são enviadas para o exterior através do transfer. Uma vez validadas pelo farmacêutico e, devidamente rotuladas e acondicionadas, o AO desloca-se aos serviços para fazer a respetiva entrega. Por fim, a CFALH é limpa com álcool (a uma concentração de 70%) e mantida em funcionamento durante mais 15-20 minutos, para que sejam arrastadas quaisquer partículas que se encontrem em circulação (2,28). Relativamente aos indicadores de qualidade, estão descritos no anexo 2.2.

Durante o período de estágio relativo à preparação de NP, desloquei-me e telefonei para os vários serviços para fazer o levantamento das bolsas existentes e, deste modo, saber quantas iríamos preparar. Analisei quais os tipos de bolsas e os respetivos aditivos necessários para cada doente e fiz o cálculo do ritmo de perfusão das mesmas num período de 24h, tendo em conta o volume total de cada bolsa. Inicialmente, comecei por observar a preparação de uma bolsa de NP e, posteriormente, com a devida autonomia, preparei uma grande parte das mesmas. Efetuei o controlo microbiológico, que consistiu na introdução de 2,5 ml de água para preparações injetáveis e 2,5 ml de glucose a 30%, em duplicado, para duas seringas. Fiz a contagens das bolsas de NP e dos vários aditivos que se encontram no armazém 10.

4.3. Preparações farmacêuticas não estéreis

A prescrição e a preparação de medicamentos não estéreis, ou manipulados, está ao abrigo do Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril, devendo cumprir as boas práticas a observar na preparação dos mesmos em farmácia de oficina e hospitalar, reguladas pela Portaria nº 594, de 2 junho (29).

No CHCB a preparação de manipulados, decorre no laboratório afeto ao setor da farmacotecnia, podendo ser iniciada na sequência de uma prescrição médica, pedido de um serviço clínico ou requisição de outro setor dos SF (dose unitária ou setor de ambulatório). De seguida, o farmacêutico valida a prescrição ou o pedido, indagando sempre que necessário junto do médico prescriptor ou serviço requisitante qual o fim a que a preparação se destina. Uma vez criada a guia de prescrição, é impressa uma ficha de preparação, que servirá como guia para todo o processo, sendo assinada pelo operador ao longo da manipulação e por quem faz a validação. Também é impresso o rótulo para o respetivo manipulado, onde constam as informações acerca da instituição e o Diretor Técnico, a composição, a forma farmacêutica, a dosagem, o nome do manipulado, a quantidade, a via de administração, a posologia, a data de preparação e o prazo de validade, as condições de conservação, a identificação do doente e o serviço requisitante, sendo destacadas a via de administração, a posologia e a validade (30). Quando se trata de um medicamento de uso externo é colocada uma etiqueta de fundo vermelho com “USO EXTERNO”.

A preparação propriamente dita pode ser realizada por um farmacêutico ou delegada a um TDT, que se equipa devidamente com bata, luvas, touca e máscara e verifica se estão asseguradas todas as condições e reunido todo o material para a manipulação a efetuar (30). Relativamente à organização do material neste laboratório, existe uma distinção entre material para preparações de uso interno (devidamente identificado a cor verde) e de uso externo, o que permite minimizar as contaminações cruzadas aquando da manipulação. Também a água utilizada para os dois tipos de preparações diverge, ou seja, quando se destina a uso interno utiliza-se água para preparações injetáveis, enquanto que para uso externo, água purificada. Após a preparação, procede-se à verificação das características organoléticas e à determinação do valor de pH, sendo esta última obrigatória para todas as formulações passíveis de administração por via oral, ótica ou oftálmica. Quando não existe nenhum valor de referência especificado na bibliografia, deve ser consultado o histórico informático de valores de pH obtidos para a mesma formulação (30).

De seguida, os manipulados são devidamente rotulados com o rótulo anteriormente impresso e ainda com pictogramas de alerta relativamente ao nível de toxicidade (vermelho para elevada, amarelo para intermédia e verde para reduzida). Contudo estes pictogramas não se aplicam quando a requisição é por parte do setor de ambulatório (30).

O farmacêutico é responsável pela validação da preparação, no que concerne a matérias-primas, excipientes e respetivas quantidades, bem como dos ensaios de verificação, sendo deste modo a preparação aprovada caso tudo esteja conforme. Os SF em parceria com a empresa *Labfit*, realizam ainda um controlo de qualidade microbiológico dos manipulados preparados. Relativamente aos indicadores de qualidade, estão descritos no anexo 2.2.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de observar todo o processo de preparação dos seguintes manipulados: veículo para o xarope simples, suspensão de nistatina, pomada de betametasona 0,1% + vaselina salicilada 5% e solução oral de prednisolona 5mg/ml. Colaborei na preparação de um manipulado de Vitamina A composta + Sucralfato, aplicado nas fissuras anais. Preparei uma solução de formol 10%, uma solução de ácido acético 3%, uma suspensão de nistatina para a estomatite aftosa e uma pomada de nitroglicerina e cinchocaína para as fissuras anais. Para além disto, colaborei na rotulagem de todos os manipulados que referi, tendo em atenção toda a sinalética adotada e, acompanhei o registo dos mesmos a nível informático.

4.4. Reembalagem

A reembalagem de medicamentos orais sólidos (cápsulas e comprimidos) tem como principais objetivos permitir aos SF disporem do medicamento, de forma individualizada, com a completa identificação, sem necessidade de manipulação e com a certeza que este possa ser utilizado com segurança, rapidez e comodidade (2,31).

Este processo é fundamental nos sistemas de distribuição em ambulatório e em dose unitária, permitindo nesta última, uma maior rapidez na preparação da medicação individual diária. Estão incluídos neste procedimento os medicamentos que não se encontrem comercializados pela indústria nas doses prescritas; os medicamentos que são comercializados em embalagens múltiplas e portanto, carecem de individualização; mas também medicamentos que embora estejam devidamente identificados e aptos para distribuição em unidade, com este sistema são mais rapidamente individualizados. A reembalagem deve ser realizada por um farmacêutico ou TDT, devidamente equipado com bata, touca, máscara e luvas (31).

Nos SF do CHCB existem dois equipamentos para este fim, um sistema automático de reembalagem (FDS) e um semiautomático (Máquina semiautomática de Reembalagem - MSAR) (31).

A FDS destina-se à reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis e não termolábeis. O processo inicia-se com a introdução dos medicamentos na respetiva cassete, sendo necessário para isso, a limpeza da mesma com álcool (a uma concentração de 70%) e o desblisteramento dos comprimidos/cápsulas, quando seja aplicável, em condições de segurança e higiene adequadas. Após o carregamento da cassete, esta é colocada numa posição específica no carrossel da FDS, com recurso a um leitor ótico, uma vez que a cada cassete está destinado um único medicamento. Introduzem-se os dados do medicamento no sistema (lote, validade e quantidade), sendo à posteriori atribuído um prazo de validade de 6 meses, exceto se a validade original for inferior a este período. Todo o procedimento é validado por um farmacêutico, através da comparação do relatório diário emitido pela FDS e pela colagem das cartonagens dos medicamentos originais, que são devidamente cortadas e

anexadas ao mesmo, constituindo um indicador de qualidade. Adicionalmente é efetuado um controlo diário das mangas, bem como registo dos erros de reembalagem relacionados com um medicamento e as discrepâncias de *stock* verificadas neste sistema, constituindo indicadores de qualidade. O fracionamento e reembalagem de um medicamento só é permitido se o processo não modificar as características farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo (31).

A MSAR destina-se à reembalagem de comprimidos fotossensíveis, onde se incluem os comprimidos inteiros e os fracionados (meios, terços e quartos). Tal como no sistema anterior, inicialmente é necessário proceder-se ao desblisteramento da forma farmacêutica e, quando aplicável, ao fracionamento da mesma, com um bisturi. Após término da operação, é necessária a validação por parte do farmacêutico, contemplando a verificação integral da manga, bem como dos elementos que constam no rótulo (substância ativa, lote e validade do medicamento de origem, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento reembalado e nº de unidade reembaladas) (31). É importante referir que os SF adotaram uma sinalética de alerta para os medicamentos fracionados, existindo etiquetas diferentes para cada fração.

Relativamente à reembalagem, acompanhei todo o processo, colaborando no desblisteramento de medicamentos e rotulagem dos medicamentos fracionados. Para além disto, procedi à validação do processo, pela colagem das cartonagens dos vários medicamentos e comparação com os relatórios diários.

4.5. Preparação de água purificada

Os SF do CHCB produzem água purificada destinada à preparação de medicamentos manipulados, dispondo de dois purificadores para o efeito:

- *Option 4, Water Purifier, Elga;*
- *Micromeg, Instant Purifier Water, Elga* (sendo o mais frequentemente utilizado).

A água deve ser preparada diariamente mediante as necessidades, não devendo ficar armazenada por mais de 24h, e o recipiente trocado de forma mensal, ficando registadas as datas de início e término do mesmo (32).

Anualmente é efetuado, por uma empresa externa, o controlo microbiológico da água, pela pesquisa e deteção dos seguintes microrganismos: *coliformes totais*, *enterococcus spp* e *legionela spp* (32).

5. Farmácia clínica

A Farmácia Clínica é um conceito que enfatiza o desenvolvimento da atividade do farmacêutico centrada no doente e, que o posiciona em equipas multidisciplinares, com o

propósito de otimizar a terapêutica farmacológica e o uso racional do medicamento (2,6,11,33). No CHCB as atividades desenvolvidas no âmbito da Farmácia Clínica passam por:

- Fomentar a utilização do GFT;
- Controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito;
- Monitorizar a utilização de medicamentos (Ex. antiretrovirais);
- Acompanhar a nutrição artificial;
- Integrar visitas clínicas;
- Monitorizar níveis séricos de fármacos;
- Colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- Fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde pela intranet ou diretamente a doentes de ambulatório sob a forma de folhetos informativos.

5.1. Visitas clínicas

No CHCB as visitas clínicas são uma das práticas realizadas no âmbito do conceito de farmácia clínica, as quais contribuem para a integração do farmacêutico numa equipa multidisciplinar e lhe proporcionam um melhor conhecimento da situação do doente. Estas visitas ocorrem semanalmente, em dias predefinidos para cada serviço, e contam, para além do farmacêutico, com médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos, que trocam informação acerca do estado clínico do doente e abordam a terapêutica atual do mesmo. No que diz respeito à antibioterapia, o farmacêutico tem um papel importante, pois nestas visitas tem a oportunidade de rever os antibióticos utilizados de uso restrito e dar o seu parecer enquanto profissional de saúde.

No período de estágio tive a oportunidade de participar em duas visitas clínicas de gastroenterologia e a uma reunião da UAVC. Na reunião da UAVC, assisti a uma intervenção farmacêutica, que consistiu na suspensão do ferro, pois a doente fazia esta medicação há mais de 7 dias.

5.2. Informação do medicamento

A informação de medicamentos é uma atividade farmacêutica que tem vindo a adquirir cada vez mais importância, dada a complexidade e o número crescente de novos medicamentos, sendo fundamental promover o uso racional dos mesmos, podendo esta ser de forma ativa ou passiva (2,6).

Relativamente à cedência de informação de forma ativa, esta ocorre por iniciativa e proatividade dos SF que, pela sua experiência e conhecimento, constatarem que esta pode ser necessária. Estão incluídos neste tipo de informação, os documentos disponibilizados na intranet, os folhetos informativos cedidos em regime de ambulatório, a *Newsletter* dos SF, as publicações em revistas credenciadas e as sessões clínicas realizadas periodicamente

subordinadas a diversos temas. Por sua vez, a informação passiva resulta na resposta prestada por estes profissionais de saúde a outros profissionais ou aos doentes, com o objetivo comum de esclarecer determinadas dúvidas e solucionar alguns problemas. Neste âmbito, os SF dispõem de uma base de dados informática, que permite registar todas as informações prestadas pelos farmacêuticos, desde a questão colocada, a resposta prestada e quem a prestou, o tempo despendido e as fontes bibliográficas consultadas. Portanto, perante um pedido de informação, o farmacêutico deve questionar o consultante, para obter mais dados e definir de forma concreta a questão a que se propõe responder. Uma vez consultada a base de dados e constatado que a questão nunca foi colocada, recorre-se a métodos de pesquisa com valor científico a fim de se elaborar a resposta, de forma completa e exata. Por fim, procede-se informaticamente ao registo da informação (34).

Neste sentido, os objetivos de qualidade para a informação de medicamentos são: aumentar o registo das informações cedidas e contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora superior a 30 minutos) (anexo 2.2).

Durante o período de estágio colaborei na partilha de informação colocada na intranet, relativa a medicamentos administrados oralmente por sonda nasogástrica e auxiliei na disponibilização de folhetos informativos quando em setor de ambulatório. Acompanhei uma cedência de informação de forma passiva perante uma dúvida de como diluir óxido de ferro, ao qual o farmacêutico, após pesquisa, respondeu que esta diluição seria em 100 ml de NaCl 0,9%, registando devidamente na base de dados. Perante uma dúvida colocada na reunião de UAVC, também me foi solicitada uma pesquisa acerca da dose a administrar de Clonidina em doentes com Insuficiência Renal, constatando que este ajuste posológico irá depender da *clearance* da doente, ou seja, perante *clearances* inferiores a 10 ml/min a dose a administrar será de 50-75% da usual. Aquando da validação da prescrição, o farmacêutico afeto à sala de validação, considerou necessário pesquisar o ajuste posológico realizado na administração concomitante de sinvastatina e de ciprofibrato. Após consultar o RCM da sinvastatina, verifiquei que quando em associação, a dose de sinvastatina não deverá ultrapassar os 10 mg/dia, não estando portanto a prescrição concordante. Também assisti a quatro sessões clínicas, com os temas: “Reumatologia-úlceras dos membros inferiores como manifestação de conetivite”, “Psicologia: Dicas e Sugestões”, “Para quê um Serviço de Nutrição e Atividade Física num Hospital?” e “Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular”.

5.3. Reconciliação terapêutica

Os SF do CHCB têm instituído várias estratégias de gestão de risco, nomeadamente a sinalética adotada no armazenamento dos medicamentos, na identificação dos doentes; nos pictogramas e nos folhetos informativos distribuídos em ambulatório e nas ferramentas de apoio à prescrição. A reconciliação terapêutica está incluída nestas estratégias, sendo reconhecida como uma solução importante para a segurança do doente. Neste âmbito foi

desenvolvido o cartão de medicação, o qual lista os medicamentos que o doente está a fazer aquando da alta, bem como aqueles que deixou de fazer, funcionando como uma identificação atual da situação farmacológica do doente, a fim de prevenir erros de duplicação terapêutica e incentivar o cumprimento correto da terapia (35).

Este cartão é criado através de uma aplicação informática, sendo constituído por duas páginas, constando na primeira a identificação do doente, identificação do serviço clínico, identificação do médico, identificação do médico de família e a data de edição e a medicação que já não irá realizar. Na segunda página existe uma tabela com a listagem dos medicamentos e com observações importantes que esclarecem o doente quanto à forma como tomar a medicação (anexo 2.7).

5.4. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida, segundo o INFARMED, como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas ou de outros problemas relacionados com os medicamentos e, tem como propósito, promover uma utilização segura do medicamento, com conseqüente melhoria e proteção da saúde pública. O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, existindo uma responsabilidade coletiva de todos os profissionais de saúde em notificar as reações adversas resultantes do uso do medicamento (36).

Assim, qualquer profissional de saúde deve notificar todas as suspeitas de reações adversas graves, todas as suspeitas de reações adversas não descritas e todas as suspeitas de aumento de frequência de reações adversas. Esta notificação é efetuada num impresso próprio para o efeito, disponibilizado *online* pelo INFARMED (anexo 2.8), devendo enviar-se uma cópia do mesmo para a CFT (33,36).

No CHCB, também se implementou um sistema de farmacovigilância ativa para monitorizar todos os fármacos novos e medicamentos de elevado risco. Relativamente ao indicador de qualidade consiste na monitorização do número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa (anexo 2.2). No período de estágio colaborei no preenchimento do impresso para monitorização ativa da Carboximaltose férrica.

5.5. Farmacocinética

A farmacocinética é a atividade farmacêutica que estuda a evolução temporal das concentrações de um fármaco no organismo, permitindo o estabelecimento da dose certa mediante a concentração pretendida no local de ação. A sua aplicação, maioritariamente em fármacos com índice terapêutico estreito ou com variabilidade farmacocinética (como a

vancomicina e os aminoglicosídeos), visa a individualização posológica, com vista a maximizar os efeitos terapêuticos e a minimizar os efeitos adversos (2,6,37).

No CHCB, a monitorização sérica de fármacos pode ser proposta pelo farmacêutico ou requisitada pelo médico, num impresso próprio. O médico deve solicitar o doseamento do fármaco ao laboratório de patologia clínica. Após emissão dos resultados, os SF interpretam-nos segundo critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, através do programa informático *Abbottbase PK system*, de modo a determinar-se os parâmetros individuais do doente. Para isso, é necessário introduzir os dados demográficos do doente (idade, peso, altura, sexo); história farmacoterapêutica (data início e duração, via de administração, dose, frequência); informação clínica, se necessário; concentrações sérica (pares concentração/tempo); informação laboratorial (ex.: creatinina sérica). A partir daqui, mediante os valores estimados das concentrações plasmáticas em vale e em pico de acordo com o método *bayesiano*, efetua-se a adaptação do regime posológico (37).

Durante o meu período de estágio acompanhei a monitorização das concentrações séricas de vancomicina. Uma vez que o doente já havia sido monitorizado anteriormente, o objetivo consistia em perceber se o esquema posológico ainda estava adequado e se deveria manter-se. Assim, atendendo à margem terapêutica da vancomicina (C_{min} de 5-15 mcg/ml e $C_{máx}$ de 20-40 mcg/ml) e mediante os parâmetros farmacocinéticos encontrados ($V_d = 0,214$ L/Kg; $K_e = 0,855$ h⁻¹; $T_{1/2} = 8,11$ h), obteve-se os seguintes valores (Tabela 2.1):

Tabela 2.1: Esquema posológico testados para a vancomicina através da aplicação informática Abbottbase PKS.

Esquema testado		$C_{máx}$ (mcg/ml)	C_{min} (mcg/ml)
750	8/8h	31,39	11,37

Desta forma, deverá manter-se o regime posológico de 750 mg de 8/8h.

5.6. Ensaio clínico

Um ensaio clínico (EC) diz respeito a qualquer investigação desenvolvida no ser humano a fim de descobrir ou verificar os efeitos clínicos ou farmacológicos de um determinado fármaco ou analisar a sua farmacocinética, por forma a apurar a respetiva segurança e eficácia (38).

No que concerne ao seu armazenamento e dispensa, o farmacêutico detém essa responsabilidade, de acordo com o regulamentado no Decreto-Lei nº 46/2004 de 19 de agosto (2,6,39). Neste sentido, o papel do farmacêutico passa pela: receção e armazenamento da medicação do EC; dispensa da medicação com a cedência da informação adequada, para incrementar a adesão à terapêutica e a segurança do participante; contabilização da

devolução da medicação, de forma a avaliar a *compliance* do doente e pelo arquivo de toda a documentação após término do EC (38).

Nos serviços farmacêuticos do CHCB o setor dos ensaios clínicos (SEC) é composto por uma sala destinada ao atendimento dos intervenientes no ensaio, bem como ao arquivo da documentação e dos medicamentos experimentais. Para este armazenamento existem dois armários fechados, com acesso restrito, SEC 2 (arquivo da medicação devolvida) e SEC 3 (arquivo da documentação) e uma câmara frigorífica, existindo também, alguns medicamentos experimentais armazenados no armazém central (SEC1) (38).

Antes de dar início ao EC é necessário obter uma autorização do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). Assim, inicialmente efetua-se uma reunião com o promotor, para se tomar conhecimento dos vários procedimentos associados ao ensaio, conhecer as datas previstas de começo e fim de recrutamento e o número de participantes esperados. Após avaliar a documentação fornecida pelo promotor (brochura do investigador, parecer da CEIC, autorização do INFARMED e da CNPD) geram-se os documentos internos de controlo, que passam a constar na ficha de cada doente (38).

Aquando da receção da medicação, o farmacêutico deve verificar se está tudo conforme e efetuar o registo desta receção, procedendo de seguida, ao devido armazenamento, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante, existindo um controlo de temperatura. No ato da receção da prescrição, o farmacêutico valida a mesma e procede à sua dispensa prestando a informação adequada, com o propósito de garantir o cumprimento do protocolo e alertar para a devolução dos blisters vazios e da medicação excedente à farmácia. Após esta devolução, o farmacêutico avalia a *compliance* do doente, mediante o número de dias que o doente tomou os comprimidos e aqueles que ele entrega e, a medicação que restou é devolvida ao promotor. Este circuito termina com o arquivo da documentação referente a este processo por um período de 15 anos (38).

Atualmente os SF do CHCB colaboram em 5 ensaios clínicos diferentes, nomeadamente nas áreas de cardiologia, diabetes e hematologia. Durante o meu período de estágio procedi à contagem de *stocks* dos ensaios clínicos e colaborei no cálculo da *compliance* de três doentes.

6. Comissões Técnicas

As Comissões Técnicas são órgãos consultivos indispensáveis para a implementação de regras, normas de procedimentos e de utilização de medicamentos e outros produtos farmacêuticos (40). Destas comissões, são obrigatórias a nível hospitalar, a Comissão de Controlo de Infecção, a Comissão de Ética para a Saúde e a Comissão de Farmácia e Terapêutica. O farmacêutico,

enquanto profissional de saúde tem como função a integração nestas comissões, embora na Comissão Controlo de Infeção a sua função seja apenas como membro consultivo.

A CFT rege-se pelas disposições estabelecidas no Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003, sendo composta por seis elementos, médicos e farmacêuticos, em regime de paridade. De certa forma, atua como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF através da elaboração de adendas ao FHNM, emissão de pareceres acerca dos medicamentos a incluir ou a excluir no FHNM, bem como pela função de velar pelo cumprimento do FHNM e das suas adendas (40).

A Comissão de Ética é um órgão de apoio técnico ao Conselho de Administração e orienta-se pelo Decreto-Lei nº 97/95 de 10 de maio. É composta por uma equipa multidisciplinar e tem como objetivo zelar pelo padrões de ética no exercício das ciências médias, sendo responsável pela emissão de pareceres sobre os projetos de investigação a decorrer na instituição (41).

A Comissão Controlo de Infeção é constituída por um núcleo executivo, um núcleo de apoio técnico e consultivo e um núcleo de membros dinamizadores, estando regulamentada pelo Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro. Esta comissão tem como objetivo definir as linhas orientadoras para a utilização de antimicrobianos (42).

7. Conclusão

Enquanto especialista do medicamento, o farmacêutico hospitalar apresenta-se como um profissional de saúde tecnicamente qualificado, que integrando uma equipa multidisciplinar, está apto para desempenhar as mais diversas funções, cruciais ao correto uso do medicamento.

O estágio realizado na farmácia hospitalar permitiu-me constatar mais de perto, o papel fundamental que nós, farmacêuticos, desempenhamos na promoção da melhoria da saúde e na garantia da otimização da terapêutica. Neste período, tive a possibilidade de observar e participar ativamente nas várias tarefas que o farmacêutico hospitalar está envolvido. Apercebi-me também, que os SF do CHCB estão extremamente organizados, caminhando sempre na tentativa de atualização profissional, na garantia da qualidade dos serviços prestados e na preocupação constante de que cada doente receba a medicação certa à hora certa.

De um modo geral, considero que este período de aprendizagem contribuiu para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica, pois conheci uma realidade até então desconhecida e valorizei o papel crucial que nós temos nos serviços de saúde hospitalares.

Capítulo III- Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é considerada uma das principais portas do Sistema de Saúde, pela sua acessibilidade e proximidade com a população, prestação de cuidados de saúde diferenciados e atividades farmacêuticas centradas no utente (1).

O farmacêutico de oficina, enquanto especialista do medicamento, assume um papel crucial no aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos, monitorização da terapêutica e promoção de um estilo de vida saudável, contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida da população (2). Assim, de forma a desempenhar a sua profissão com excelência, este necessita de adotar uma posição proativa, capaz de identificar as necessidades da população e adaptar-se às diferentes realidades com que se depara.

O presente relatório tem como propósito resumir os conhecimentos adquiridos ao longo do meu estágio decorrido na Farmácia Sant'Ana, Covilhã, no período de 23 de março a 12 de junho de 2015, num total de doze semanas.

2. Organização da Farmácia Sant'Ana

A Farmácia Sant'Ana situa-se no Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pero da Covilhã, pertencente à freguesia da Boidobra. Encontra-se em funcionamento todos os dias da semana das 9h às 22h, incluindo feriados e, realiza uma noite de serviço permanente por semana, em regime de rotatividade conjuntamente com as sete farmácias da zona. Sendo assim, este horário está em conformidade com as 44h mínimas semanais impostas pela Portaria n.º 277/2012. Pela sua proximidade com o hospital, horário de funcionamento alargado, aliados ao serviço de excelência prestado, é uma farmácia que lida com utentes bastante diversificados.

2.1. Recursos humanos

De acordo com o Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, que define o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, as farmácias devem dispor, pelo menos, de um Diretor Técnico (DT) e de outro farmacêutico. Na composição da equipa, deve tentar-se que os farmacêuticos constituam a maioria, embora, possam ser coadjuvados por Técnicos de Farmácia (TF) e/ou por outro pessoal devidamente habilitado (4).

Relativamente aos recursos humanos, a Farmácia Sant'Ana é composta por um farmacêutico Diretor Técnico, dois farmacêuticos substitutos, um farmacêutico, dois TF e dois Técnicos

Auxiliares de Farmácia, um contabilista, uma empregada de limpeza e, ainda, como colaboradora, uma enfermeira, que presta os serviços de administração de injetáveis e tratamento de feridas, como descrito de seguida:

Direção Técnica: Dra. Paula Bártolo

Farmacêuticos: Dra. Alexandra Abreu, Dr. João Silva, Dra. Carolina Goulão

Técnicos de Farmácia: Tiago Matas, Patrícia Ferreira

Técnicos Auxiliares de Farmácia: Rute Valentim, Ana Cláudia Justino

Contabilista: Sr. Abrantes

Empregada de limpeza: Marilza

Enfermeira: Maria José

Esta equipa caracteriza-se pela sua boa disposição, simpatia, companheirismo, amabilidade e preocupação para com o utente, destacando-se, pelo seu extremo profissionalismo e responsabilidade, caminhando no sentido de uma atualização profissional e reforço das competências, de forma a imprimir a máxima qualidade nos serviços prestados.

A Direção-Técnica é assegurada, inteiramente e exclusivamente pelo farmacêutico Diretor Técnico, Dra. Paula Bártolo, à qual compete:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (4).

Quando o DT, por indisponibilidade, não pode assumir a sua função, é substituído pelo farmacêutico adjunto.

Aquando do início do meu estágio foi-me apresentada toda a equipa, bem como o organigrama, onde estão especificadas as funções de cada elemento.

2.2. Instalações e equipamento

Relativamente ao espaço físico, a Farmácia Sant'Ana está de acordo com as normas das Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária e cumpre os requisitos estabelecidos pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (1,5).

A nível externo, encontra-se visivelmente identificada através de uma cruz verde luminosa e uma placa com a identificação da farmácia. Detém um aspeto cuidado, montras devidamente organizadas de acordo com os produtos novos e a época do ano, uma boa acessibilidade, que é garantida pelas duas portas existentes, uma diretamente para o exterior, e a outra para o centro comercial. Numa das portas consta o horário de funcionamento, a lista de farmácias que se encontram de serviço permanente, a faixa identificativa da adesão ao grupo das Farmácias Portuguesas e a identificação da Direção Técnica.

Relativamente ao espaço interior, segundo a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área total mínima de 95 m² e dispor, obrigatoriamente e separadamente, de uma sala de atendimento ao público (com pelo menos 50 m²), um armazém (com pelo menos 25 m²), um laboratório (com pelo menos 8 m²), instalações sanitárias (com pelo menos 5 m²) e gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de serviços de saúde (com pelo menos 7 m²). Facultativamente, podem dispor de um gabinete da direção técnica, uma zona de acolhimento ou quarto e uma área técnica de informática e economato (5).

Enquadrada nas condições impostas pela legislação, esta farmácia está disposta em dois pisos. No primeiro piso encontra-se a zona de atendimento ao público; o gabinete de atendimento personalizado; a área de armazenamento e receção das encomendas; a arrecadação e o laboratório. A área de atendimento ao público é constituída por quatro balcões de atendimento, sendo que atrás dos mesmos estão expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica, os medicamentos de uso veterinário, os produtos fitoterapêuticos, os medicamentos de cessação tabágica, entre outros que necessitam de um aconselhamento mais restrito; armários com livre acesso ao público (contendo produtos de higiene íntima e puericultura, dermocosmética, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, higiene oral e capilar e produtos ortopédicos); estantes fazendo ênfase aos produtos de utilização sazonal (como os protetores solares) ou em promoção; uma balança eletrónica disponível para os serviços de medição de peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) e pressão arterial; um contentor da VALORMED, no qual o utente coloca os medicamentos cujo prazo de validade expirou ou as caixas se encontram vazias, para posterior reciclagem. O gabinete de atendimento personalizado está equipado para a prestação de serviços farmacêuticos, como a medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos e a administração de injetáveis; consultas de nutrição e de enfermagem e, pela sua privacidade, é também utilizado quando o utente necessita de um diálogo privado ou de se

expor para um melhor aconselhamento. A sala de receção e armazenamento das encomendas dispõe de um computador, uma impressora convencional e de código de barras e um telefone/fax, coexistindo no mesmo espaço um frigorífico e um armário principal com gavetas deslizantes para o armazenamento dos medicamentos. No armário principal, os comprimidos e as cápsulas estão dispostos por ordem alfabética de DCI, existindo gavetas separadas para os MEP, contraceptivos orais, saquetas, ampolas, injetáveis, sistemas transdérmicos, produtos oftálmicos, aerossóis e gotas orais. O laboratório está devidamente equipado com o material exigido nas BPF, nomeadamente, um exaustor, um lavatório, a bancada, os armários onde se armazenam as matérias-primas, uma balança de precisão e material de laboratório. Este local é utilizado para a preparação de manipulados e reconstituição de antibióticos com água destilada, existindo uma estante com os registos das normas e dos procedimentos de manipulação, bem como a bibliografia de apoio para a sua execução, como a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico.

No segundo piso encontram-se uma área de armazenamento secundária, reservada para os produtos excedentes, seguindo a mesma lógica de organização; as instalações sanitárias; os vestiários e dois gabinetes, um destinado à direção técnica, onde é efetuada toda a contabilidade, gestão e atividade administrativa da farmácia e o outro designado para reuniões, formações e conferência de receituário.

No que concerne ao equipamento disponível, para além do referido em cada uma das áreas mencionadas, esta farmácia está equipada informaticamente com o Sifarma 2000, o sistema HW4 para controlo da temperatura e humidade, sistema de gravação de imagens e de faturação, tensiómetro manual, equipamento para a realização de testes bioquímicos, sistemas de leitura ótica e caixas registadoras.

Assim, o meu estágio iniciou-se com a apresentação de cada umas das áreas supracitadas, os equipamentos disponíveis e a sua forma de funcionamento, de modo a ambientar-me e usufruir corretamente de cada uma das funcionalidades pretendidas.

3. Informação e documentação científica

Um dos princípios básicos adotados pelo farmacêutico, enquanto profissional de saúde, é a sua atualização profissional, com o propósito de prestar um serviço de qualidade, com base em literatura técnica e científica fiável. Para isso, é necessário que a farmácia detenha de forma obrigatória, segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, a Farmacopeia Portuguesa (em formato eletrónico ou papel) e o Prontuário Terapêutico (4).

Em acréscimo, a Farmácia Sant'Ana também tem o Simposium Terapêutico, o Formulário Galénico Português, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, o Dicionário de termos médicos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e procedimentos operativos concebidos

pela mesma. Para além da informação em papel, é comum recorrer-se ao *site* do INFARMED, Farmácias Portuguesas, Associação Nacional de Farmácia (ANF) e Ordem dos Farmacêuticos, bem como às várias funcionalidades do Sifarma 2000, uma vez que contém muita informação acerca dos medicamentos existentes na farmácia, nomeadamente indicações terapêuticas, posologias, contraindicações, reações adversas e interações. Outro aspeto importante a considerar, sempre que existe alguma informação recente, nomeadamente circulares do INFARMED, estas são expostas e partilhadas por todos os elementos da equipa, para que estejam todos a par das mais recentes informações científicas.

Neste sentido, apresentaram-me os documentos existentes na farmácia, para estar preparada aquando de uma necessidade e aconselharam-me a ler alguns procedimentos operativos, para começar a perceber a metodologia do trabalho.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

A atividade farmacêutica está dependente do conhecimento apreendido acerca dos medicamentos e produtos existentes na farmácia. Assim, desde o princípio aconselharam-me a arrumar os medicamentos e produtos de saúde, para saber a sua localização e, portanto, realizar um melhor aconselhamento, estando incluídos:

- Medicamentos em geral;
- Medicamentos genéricos;
- Psicotrópicos e estupefacientes;
- Preparações officinais e magistrais;
- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos;
- Produtos fitoterapêuticos;
- Produtos para alimentação especial e dietéticos;
- Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos;
- Dispositivos médicos;
- Medicamentos e produtos de uso veterinário.

É crucial, a revisão de alguns conceitos presentes no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que embora intrínsecos à mecânica do trabalho, são muito úteis (6):

- Medicamento é “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”;

- Medicamento genérico é todo o “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados”;

- Preparado Oficinal é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”;

- Fórmula magistral é “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”.

Para além destes conceitos, de acordo com o Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro (7):

- Substância Psicotrópica é “qualquer substância, natural ou sintética, ou qualquer produto natural constante das tabelas I,II, III e V”;

- Estupefaciente é “qualquer substância, natural ou sintética, das tabelas I e II”.

5. Aprovisionamento e armazenamento

Cada vez mais, a etapa de aprovisionamento e gestão de *stocks* exhibe uma importância particular, pelo contributo positivo dado ao bom funcionamento e organização de uma farmácia. É necessário existir um equilíbrio entre a quantidade de produtos necessários para satisfazer as necessidades dos utentes, incluindo as variantes impostas pela sazonalidade, a capacidade económica e o uso racional do espaço disponível. Portanto, após conhecer a equipa, o espaço e os equipamentos da farmácia e, de modo a estar a par e a sentir-me envolvida nesta função tão fundamental, foi-me dada a tarefa de participar na receção das encomendas. Inicialmente apenas em observação, desempenhando de seguida, esta tarefa com mais autonomia, tendo em conta os requisitos utilizados para a efetuar com sucesso.

5.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor

O processo de seleção dos fornecedores é baseado em critérios que permitam à farmácia obter os produtos em melhores condições e com maior brevidade, nomeadamente: o número de entregas diárias, a disponibilidade dos produtos, a proximidade, as condições de bonificação ou desconto e as facilidades de pagamento. A Farmácia Sant’Ana trabalha essencialmente com três fornecedores: a *Plural* (como principal fornecedor), a *Alliance Healthcare* e a *Cooprofar*. Cada um dos fornecedores tem diferentes horários para a entrega

dos produtos encomendados e, para além dos critérios referidos e da preferência pela *Plural*, também a hora de chegada dos mesmos é importante na escolha do fornecedor.

Genericamente, as encomendas aos armazenistas são divididas em: diárias, instantâneas (via *online* ou por telefone) e as diretas aos delegados de algum laboratório. Aquando da introdução de um produto no sistema, é estabelecido um *stock* máximo e mínimo, mediante o consumo médio, a sazonalidade do produto e o histórico de compras. Quando este atinge o *stock* mínimo, o Sifarma 2000 gera um PE automaticamente, com um número suficiente de produtos capazes de atingir o *stock* máximo, a que se dá o nome de encomenda diária. Assim, todos os dias é gerado um conjunto de produtos abaixo do *stock* mínimo, que consiste numa proposta da encomenda diária, que após validação por parte da DT, é enviada por *modem* ao fornecedor escolhido. As encomendas instantâneas resultam da necessidade de um determinado produto específico para um utente e não estar prevista a sua chegada na próxima encomenda. Por norma, as encomendas instantâneas são realizadas pelo farmacêutico ou TF ao balcão, por intermédio do programa Sifarma 2000, mas quando o sistema não emite a certeza da sua chegada, é necessário realizar a encomenda por telefone. Neste último caso, a encomenda tem de ser criada manualmente, inserindo o produto, o fornecedor e a quantidade a encomendar. Para além das encomendas diárias e instantâneas, podem ser efetuadas encomendas diretamente ao laboratório ou fabricante, estando incluídos os produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia, que por norma beneficiam a farmácia nas condições de aquisição, pela grande quantidade de produtos encomendada.

Assim, durante o estágio foi-me permitido realizar duas encomendas diárias, com base na proposta do Sifarma 2000, embora sendo auxiliada pela DT. Relativamente, às encomendas instantâneas, na prática do atendimento ao público, sempre que necessário realizava as referidas encomendas, anotando numa folha de registo o número da encomenda, o nome e o código do medicamento, o operador que realizou o pedido, a hora do pedido e a previsão da sua chegada.

5.2. Receção e verificação das encomendas

A receção e verificação das encomendas é um processo de extrema importância, pois influencia diretamente a correta gestão dos *stocks*. Portanto, quando a encomenda é rececionada, verifica-se se vem acompanhada da respetiva fatura (original e duplicado), sendo que o original é enviado para a contabilidade e o duplicado fica de apoio à receção e verificação das encomendas. Caso se trate de uma encomenda diária ou instantânea realizada *online*, efetua-se a receção da mesma no módulo “receção de encomendas” do programa Sifarma 2000, pela introdução do número da fatura e do valor total da encomenda no sistema informático. De seguida, efetua-se a leitura ótica dos produtos, à medida que se faz uma conferência qualitativa e quantitativa, atendendo ao estado de conservação do produto, ao prazo de validade (sendo registado a data mais curta), ao preço de faturação, ao preço de

venda ao público (PVP) e à quantidade recebida. Por sua vez, no caso da encomenda ser realizada por telefone, primeiro é preciso criá-la manualmente no módulo “gestão de encomendas”, seguindo-se a receção da mesma forma que a descrita anteriormente. No decorrer deste processo, sempre que o PVP não corresponde ao último marcado pela aplicação informática, torna-se imperativa a sua atualização, salvaguardando os casos em que existe *stock* do produto. Nesses casos, ao invés da atualização informática, o produto é envolvido com um papel contendo o PVP alterado.

Com o término da receção da encomenda e uma vez que o preço dos medicamentos está em constante mudança, é necessário confirmar o preço impresso na cartonagem (PIC) e estabelecer a margem de lucro dos medicamentos não sujeitos a receita médica, nos quais o PIC não vem descrito. Para estes produtos é necessário calcular o PVP, que depende do Imposto de Valor Acrescentado (IVA) a que o produto é sujeito (6% ou 23%) e da margem de lucro estabelecida pela farmácia para cada produto, para posterior etiquetagem. Perante toda esta verificação, o valor monetário total da encomenda exibido no sistema informático, bem como o número de unidades rececionadas deverão ser concordantes com o debitado na fatura.

No que concerne aos MEP e benzodiazepinas, aquando da sua receção, estes são acompanhados pela requisição da encomenda em duplicado. Esta após ser assinada e carimbada pela DT, o original é arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos e o duplicado é reenviado ao fornecedor.

Por fim, constatando que está tudo conforme, o duplicado da fatura é assinado pelo operador responsável pela sua receção, os produtos em falta são transferidos para o outro fornecedor previamente estabelecido e é realizada uma comunicação ao INFARMED destes mesmos produtos que se encontram em falta.

Durante o período de estágio, esta foi, sem dúvida, das tarefas em que participei mais ativamente. Diariamente, chegavam à farmácia encomendas provenientes essencialmente da *Plural* e da *Alliance* e, enquanto não realizava atendimento ao balcão, ficava responsável pela sua receção ou, pelo menos, por participar na confirmação/atualização dos preços das mesmas. Para além disso, criava as encomendas manuais sempre que era necessário. Na realização desta tarefa, aproveitei para analisar a ficha dos produtos, nomeadamente daqueles que me suscitavam mais curiosidade, memorizando a sua localização na farmácia, para que a etapa de armazenamento fosse mais rápida.

5.3. Reclamações e devoluções

Existem determinadas situações em que se torna necessário realizar uma devolução ao fornecedor, nomeadamente: quando um produto apresenta um prazo de validade curto; na

recepção se constata que a embalagem está danificada; o INFARMED emite circulares para a retirada do produto/lote do mercado; o preço de faturação do produto é dispar do PVP ou ainda, existe o envio de produtos não encomendados. Nestes casos, é gerada uma nota de devolução ao fornecedor, com recurso ao Sifarma 2000, especificando o produto que se pretende devolver, o motivo da devolução e o número do documento de origem, que é impressa em triplicado, carimbada e assinada pelo operador que realiza a devolução. Esta nota de devolução acompanha o transporte do produto a ser devolvido, sendo que a *Alliance* exige que o documento vá em triplicado, enquanto a *Plural* exige em duplicado.

Após análise por parte dos fornecedores, as devoluções podem ser aceites, sendo devolvido o valor do produto na forma de uma nota de crédito ou substituído por um novo produto, ou então são rejeitadas, constituindo uma quebra para o *stock* da farmácia.

No decorrer do estágio, realizei algumas devoluções, essencialmente porque os produtos se encontravam danificados aquando da recepção, o seu prazo de validade estava a expirar e também pela retirada de lotes do mercado, nomeadamente o caso do Diclofenac 50 mg.

5.4. Armazenamento

Uma vez realizada a recepção da encomenda, os medicamentos e produtos farmacêuticos são armazenados nos locais anteriormente descritos, dando preferência aos produtos de frio, que pelas suas necessidades de conservação, são os primeiros a ser armazenados. Os restantes medicamentos são armazenados de acordo com os critérios expostos no ponto 2.2., seguindo o princípio FEFO, ou seja, os medicamentos são dispostos de forma a que os primeiros a sair correspondam àqueles que têm o prazo de validade mais curto. A Farmácia Sant'Ana, para além de respeitar esta regra, adotou um procedimento próprio para os produtos cuja validade expire nesse mesmo ano, que consiste em colocá-los envoltos num elástico, para alertar o profissional de saúde da necessidade da sua saída.

No armazenamento, as condições de temperatura e humidade necessitam de ser estritamente monitorizadas, para garantir que a estabilidade dos produtos é mantida. Assim, a Farmácia Sant'Ana possui termohigrómetros que permitem visualizar informaticamente as variações de temperatura e humidade, para que os seguintes parâmetros sejam respeitados:

- Nas zonas de armazenamento a humidade deve ser de 30-60% e a temperatura inferior a 25°C;
- No frigorífico a humidade deve ser de 80-100% e a temperatura entre 2-8 °C.

No decorrer do estágio, fui observando a monitorização diária da temperatura e da humidade, através do programa HW4 e acompanhando semanalmente o arquivo destes registos na farmácia. Relativamente ao armazenamento, foi uma etapa que realizei desde o início, para estar mais familiarizada com o local onde os produtos estavam armazenados. Durante a

receção, quando o produto encomendado se encontra reservado para um utente em específico, este é colocado num saco devidamente identificado com um talão com o nome do utente, o produto em questão e se está pago ou não, sendo armazenado num armário destinado para o efeito. Também realizei esta última tarefa várias vezes, estando consciente da responsabilidade do ato praticado, pois uma troca no medicamento/talão correspondente pode originar um grave risco para a saúde pública.

5.5. Controlo do *stock* e gestão dos prazos de validade

Como mencionado anteriormente, a etapa de aprovisionamento é possivelmente das mais importantes, pois da sua correta execução advém uma gestão rigorosa e um controlo adequado dos produtos em *stock*. Intrínseco a esta etapa encontra-se o controlo dos *stocks* e gestão dos prazos de validade, que contribui para uma maior segurança dos utentes e um menor desperdício económico.

Assim, mensalmente o Sifarma 2000 emite uma listagem contendo os produtos cuja data de validade expira nos dois meses seguintes. A partir daqui é realizada uma contagem física dos produtos em *stock* e verificado o seu prazo de validade, sendo que caso esta data se confirme, os produtos são retirados do local de armazenamento para serem devolvidos ao seu fornecedor, na forma de uma nota de devolução. Por fim procede-se à atualização da data de validade, colocando a data mais curta dos produtos existentes no local de armazenamento.

A Farmácia Sant'Ana elaborou um procedimento adicional no que diz respeito aos MEP, sendo que o controlo de *stocks* e prazos de validade destes é realizado semanalmente, com o intuito de existir um controlo ainda maior, dada a particularidade destes medicamentos.

Deste modo, durante o estágio participei em duas contagens físicas de *stocks*, uma intermédia e outra final, e semanalmente ficava responsável pela contagem física dos MEP.

6. Atendimento

Estive afeta ao setor de aprovisionamento cerca de um mês, acompanhando de forma passiva alguns atendimentos realizados. Após este período prossegui para a área de atendimento, em que durante uma semana realizei atendimentos na presença de um farmacêutico e, posteriormente, com a devida autonomia passei a assumir o balcão sozinha. Este crescimento progressivo foi extremamente importante para mim, pois permitiu-me observar e assimilar algumas técnicas de abordagem praticadas pelos farmacêuticos, de forma a ficar alerta para os erros mais comuns, para de seguida efetuar o atendimento com autonomia e com maior confiança.

6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e de acordo com o código deontológico, deve desempenhar a sua função à luz do presente no artigo 1º, “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente”. Como forma de completo, também os artigos 10º e 36º espelham o dever deste em colocar a saúde e o bem-estar do utente em primeiro plano, sendo que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da pessoa humana em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” e “nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” (8).

Embora a sociedade atual exerça alguma pressão no âmbito da vertente comercial e maior ganho económico, é crucial que o farmacêutico desempenhe a sua profissão centrado no utente. Nesse sentido, cabe ao farmacêutico adaptar-se às diversas situações e realidades, mantendo uma postura e linguagem concordantes com o nível sociocultural do utente, de modo a que este perceba de forma simples e clara a informação transmitida. Uma vez que este profissional é um elo de ligação entre o prescritor e o utente, aliado às dúvidas constantes que este último apresenta, é fulcral tomar medidas para assegurar e promover o uso correto e seguro do medicamento.

De certa forma, o farmacêutico deve ser capaz de criar um vínculo com o utente, que lhe permita adquirir uma maior confiança por parte deste, o que contribui para que a informação transmitida seja mais facilmente aceite e cumprida. Esta forma de proceder integra também os deveres constantes nos artigos 30º e 31º, devendo agir de forma a manter o sigilo profissional (8).

Relativamente a este ponto, embora na farmácia Sant’Ana esteja patente uma grande diversidade cultural, durante o período de estágio procurei sempre demonstrar uma facilidade de comunicação, simpatia e disponibilidade, para que o utente se sentisse confortável e confiasse no que lhe transmitia.

6.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos. Dado que do uso dos medicamentos está a possibilidade de ocorrência de eventos adversos, enquanto profissionais de saúde, os farmacêuticos têm de estar vigilantes, principalmente por estarem mais acessíveis a toda a população (1).

Em 1992 foi fundado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), que conta atualmente com quatro unidades regionais, as quais garantem a correta recolha, processamento e avaliação das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos e promovem a divulgação do sistema junto dos profissionais de saúde. Para além dos profissionais, qualquer pessoa pode notificar um evento adverso, através do preenchimento do formulário *online* presente no portal RAM (Reações adversas a medicamentos) ou, caso este não se encontre disponível, pode notificar com recurso ao formulário em papel ou via telefone (1,9,10).

Durante o estágio, embora não tivesse a oportunidade de reportar alguma reação adversa, realizei um procedimento de Farmacovigilância, de aplicação prática na farmácia. Este visou, para além da referência ao modo de proceder perante uma reação adversa, focar a importância de notificarmos os erros ocorridos na dispensa de medicamentos.

6.3. VALORMED

A VALORMED, criada em 1999, consiste numa sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza por uma correta gestão dos medicamentos fora de uso e fora de validade, bem como as embalagens vazias. O seu principal propósito passa pela consciencialização dos utentes e profissionais de saúde relativamente à necessidade de implementar um sistema capaz de realizar um tratamento correto e seguro dos resíduos dos medicamentos (11).

Neste âmbito, o farmacêutico detém a responsabilidade de incentivar os utentes quanto à importância desta prática e colocar ao seu dispor o contentor para o efeito. Na Farmácia Sant'Ana, na área de atendimento, existe um contentor da VALORMED, que quando atinge o limite é trocado por outro e recolhido pelos armazenistas, sendo preenchida uma ficha em que o duplicado fica arquivado na farmácia.

6.4. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos é definida, segundo as BPF, como o ato profissional em que o farmacêutico cede medicamentos aos utentes, mediante apresentação de receita médica ou em regime de automedicação, fornecendo toda a informação indispensável para o uso correto dos mesmos (1). O ato da dispensa é composto por várias etapas, sendo proposto pelo manual das BPF, a aplicação do seguinte procedimento:

- 1 - Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
- 2 - Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
- 3 - Intervenção para resolver eventual problema relacionado com o medicamento (PRM) identificado;
- 4 - Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
- 5 - Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento;

- 6 - Revisão do processo de uso da medicação;
- 7 - Oferta de outros serviços farmacêuticos;
- 8 - Documentação da atividade profissional.

6.4.1. Dispensa de medicamentos com receita médica

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a dispensa mediante apresentação da receita médica, os medicamentos que:

- a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

Para o efeito, a dispensa pode realizar-se mediante uma prescrição eletrónica ou manuscrita, sendo que esta última só deverá realizar-se nos seguintes casos: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas/mês (12). Atualmente, também já foi introduzida a receita eletrónica, que embora esteja em fase inicial de implementação, visa a desmaterialização da mesma, pois a leitura do cartão de cidadão juntamente com o código de acesso presente na guia de tratamento torna disponíveis os medicamentos prescritos (13). Em cada um dos tipos de prescrição, a receita pode apresentar uma validade de 30 dias ou 6 meses, sendo esta última característica das receitas renováveis, que são compostas por três vias e se adequam a situações crónicas em que se justifica o tratamento continuado (1,6,12,14).

Nesse sentido, a prescrição de um medicamento deverá ser, sempre que possível, efetuada por via eletrónica e por DCI da substância ativa, excetuando os seguintes casos contemplados na lei (12,14):

- Medicamento de marca sem similar ou que não disponha de medicamento genérico similar participado;

- Justificação técnica do prescriptor:

- Alínea a)- Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (constando na receita a “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”). Esta exceção é válida para os medicamentos incluídos na lista predefinida pelo INFARMED, portanto, caso o medicamento faça parte da mesma, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta na receita, mas se não fizer parte da lista, a dispensa deve ser feita de acordo com a DCI.

- Alínea b)- Reação adversa prévia (constando na receita a “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º”). Perante esta exceção, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento mencionado na receita.
- Alínea c)- Continuidade de tratamento superior a 28 dias (constando na receita a “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”).

Perante esta prescrição, o farmacêutico apenas pode dispensar outro medicamento similar ao prescrito desde que seja de preço inferior.

Assim, no momento da receção da receita eletrónica, o farmacêutico deve verificar a existências dos seguintes elementos, necessários para a validação da prescrição (12,14):

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Dados do utente, nomeadamente, o nome e número de utente do Sistema Nacional de Saúde (SNS), número de beneficiário da entidade financeira responsável (subsistema de saúde, doenças profissionais, migrante) e regime especial de comparticipação (quando consta a letra R aplica-se aos utentes pensionistas e a letra O aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação), se aplicável;
- Identificação do medicamento (DCI, dosagem, forma farmacêutica, número de unidades e Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Quando alguma das exceções anteriormente mencionadas for aplicável, a prescrição pode ser feita por nome comercial;
- Posologia e duração do tratamento (não sendo um elemento eliminatório);
- Menção das comparticipações especiais, quando aplicável.
- Número de embalagens, sendo que apenas podem ser prescritos quatro medicamentos distintos num total de quatro embalagens por receita e, por cada medicamento, até ao máximo de duas embalagens, salvaguardando o caso de medicamentos prescritos sob a forma unitária (podem ser prescritas quatro embalagens iguais);
- Data da prescrição (a receita tem de estar dentro da validade, que de acordo com o tipo de prescrição pode ser 30 dias ou 6 meses);
- Assinatura do médico prescriptor.

Relativamente à prescrição manual, o processo de validação é semelhante, com a adição de: na identificação do médico prescriptor, torna-se imprescindível a respetiva vinheta, bem como do local de prescrição (excecetuando a prescrição em consultórios) e, caso a prescrição se destine a um utente pensionista abrangido pelo regime especial, deverá ser colocada a vinheta verde no local de prescrição; menção da exceção que motivou a prescrição manual; o prazo de validade máximo é de 30 dias e a receita não pode estar rasurada ou com caligrafias diferentes.

De referir, que os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* têm de ser prescritos de forma isolada, mas seguem as mesmas regras de dispensa que os outros (1).

No ato da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente da existência de medicamentos genéricos comparticipados similares ao prescrito, referindo o mais barato que a farmácia possui, uma vez que esta é obrigada a ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco com PVP mais baixo. Quando não existem genéricos, deve informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito, de forma a possibilitar ao utente o seu direito de opção (14).

Uma vez realizada a análise farmacoterapêutica da prescrição e recolha das embalagens dos medicamentos na área de armazenamento, segue-se o processamento informático da receita, que é feito com recurso ao Sifarma 2000. Este inicia-se com a leitura ótica dos códigos de barras dos medicamentos, verificando se existe alguma das exceções a), b) e c) aplicadas, seguindo-se a atribuição do regime de comparticipação indicado na receita, prosseguindo para a verificação final dos produtos dispensados e terminando com a impressão no verso da receita, que é dado ao utente para assinar, concordando com o descrito. Quando este ciclo fica concluído as receitas são recolhidas, carimbadas, datadas e assinadas, para serem enviadas à entidade responsável pela comparticipação. Por fim, é feita a impressão da fatura com o nome e contribuinte do utente e, nesse momento, o farmacêutico deve certificar-se das condições de estabilidade do medicamento, verificar o estado da embalagem e o prazo de validade. Paralelamente, deve esclarecer o utente relativamente ao modo de tomar, às indicações terapêuticas, à duração do tratamento, a possíveis interações e aos cuidados a ter com a medicação, quer por via oral como escrita. Estas medidas adotadas têm como propósito que o utente retire o máximo benefício da medicação e a minimização dos erros que possam pôr em risco a saúde da pessoa (1,14).

6.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preenchem uma das seguintes condições (6):

- a) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- b) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- c) Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

Relativamente, aos MEP, estão incluídos neste grupo as substâncias compreendidas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (7,15).

Estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente, na forma de uma receita médica especial. Assim, durante a sua dispensa, deve proceder-se do mesmo modo que até então, contudo, o sistema informático solicita o preenchimento obrigatório dos seguintes campos adicionais (14,15):

- Médico Prescritor;
- Número da receita médica;
- Nome do utente a quem se destina o medicamento e a respetiva morada;
- Nome do adquirente do medicamento, morada, número de bilhete de identidade/cartão de cidadão, data de validade deste último e idade.

Aquando do término do atendimento, são emitidos dois talões referentes à venda dos psicotrópicos, sendo feita à posteriori uma fotocópia da receita original, à qual estes talões são anexados. Quando se trata de prescrições manuais, é necessário tirar duas fotocópias da receita. Estes documentos ficam arquivados na farmácia durante um período mínimo de três anos, enquanto as receitas originais são enviadas para as entidades responsáveis pela comparticipação. Mediante a peculiaridade destes medicamentos e para fazer um controlo da sua dispensa, a farmácia tem de enviar ao INFARMED, até ao dia 8 de cada mês subsequente à dispensa, a listagem de todas as receitas dispensadas na qual constem os dados do adquirente e, no caso das receitas manuais, a cópia das mesmas, também nesse período limite. Em simultâneo, a farmácia também imprime a lista de saídas deste tipo de medicamentos para serem adicionados às cópias das receitas com os respetivos documentos de psicotrópicos anexados (14,15).

6.4.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) em venda suspensa

Na Farmácia Sant'Ana é possível dispensar-se MSRM na forma de uma venda suspensa, nas seguintes situações: o utente necessita do medicamento, mas naquele momento em concreto não tem acesso à receita médica, portanto, paga o medicamento na totalidade e aquando da entrega da receita para regularizar a situação é devolvida a parte comparticipada; o utente não tem interesse na dispensa de todos os medicamentos constantes na receita, mas também não quer fechar a receita, por não saber se ainda vai precisar deles, portanto, a receita fica em aberto na farmácia e no ato do pagamento é realizada a comparticipação do mesmo.

No âmbito da dispensa de medicamentos, eu estive cerca de dois meses sozinha ao balcão, pelo que realizei inúmeras dispensas, incluindo também vários MEP. Durante o meu período de estágio, foi implementada a receita eletrónica, passando a ser aquela que utilizei com maior frequência, excetuando as situações das receitas manuais. Embora o sistema informático auxilie imenso e nos torne mais seguros no ato da validação da receita, houve várias situações em que senti dúvida, nomeadamente no que concerne a planos de comparticipação. Na sua maioria, as dispensas realizadas diziam respeito ao plano SNS (01) ou Pensionistas (48), contudo, também dispensei medicamentos com despacho (em concreto

para a doença de *Alzheimer* e dor crónica), doenças profissionais, migrantes e situações de completo pela caixa geral de depósitos. Para além do mais, na Farmácia Sant'Ana é comum a dispensa a utentes que sejam dos lanifícios, pelo que no final do atendimento teria de tirar fotocópia das receitas, para que estas fossem lá entregues.

Durante a dispensa verifiquei que a maioria dos utentes apenas reconhece o medicamento pela caixa, pelo que nós tentámos sempre que possível (a pessoa traz a tampinha da caixa ou temos histórico da mesma na farmácia) dispensar o mesmo laboratório. Apercebi-me também, que existe um excesso de pessoas a tomar benzodiazepinas e que recorrem à farmácia na ânsia de serem cedidas sem receita. Contudo, é lema da Farmácia Sant'Ana a sua não dispensa, excetuando a apresentação da guia de tratamento ou histórico na farmácia de dispensa com receita, por forma a constatarem que se trata de uma indicação médica e na forma de uma venda suspensa. Em situações em que era feita uma venda suspensa e a receita ficava em aberto na farmácia, eu ajudei na elaboração de um ficheiro relativo às receitas cuja validade expirava no mês de Maio.

De forma mais específica da venda de MEP, fui abordada por uma senhora relativamente ao porquê de ter de apresentar o cartão de cidadão no ato da dispensa daquele medicamento, nomeadamente buprenorfina. Pelo que tentei explicar que se trata de um medicamento que é necessário garantir que é tomado por indicação médica e para a pessoa certa, pois noutras situações ou nas pessoas erradas pode causar graves problemas. Também participei no controlo mensal destes medicamentos, durante o mês de Abril.

6.5. Automedicação e indicação terapêutica

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente e, dada facilidade de acesso aos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), à elevada publicidade nos *media*, que fazem com que a pessoa saiba exatamente o que quer quando chega a farmácia, o farmacêutico assume um papel essencial na orientação do tratamento adequado para cada doente, contribuindo para o uso racional do medicamento (1).

Deste modo, o farmacêutico deve recolher a informação necessária junto do utente, questionando acerca dos sintomas, a duração dos mesmos, qual a medicação feita anteriormente, se possui alguma patologia concomitante e a respetiva medicação e enquadrá-lo no respetivo grupo populacional (como idosos, grávidas, crianças, doentes crónicos), para avaliar corretamente o problema de saúde e tomar a atitude correta. É importante também que, quando este constate que se trata de um problema de saúde maior, encaminhe o doente para o médico, mesmo que isso signifique não dispensar nada da farmácia. Portanto, com o intuito de controlar as situações passíveis de automedicação, no anexo do Despacho nº17690/2007, de 23 de julho, são apresentadas algumas dessas situações (1,16).

Na dispensa de medicamentos em indicação farmacêutica, o farmacêutico detém a responsabilidade de selecionar um MNSRM ou aconselhar um tratamento não farmacológico, com o intuito de aliviar ou resolver um problema de saúde, de carácter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente (1).

Durante o período de estágio, sem dúvida que a prática da automedicação e indicação terapêutica foi a mais desafiante e a mais preocupante, dada a tamanha responsabilidade. Contudo, tive sempre o apoio de todos os elementos da equipa, recorrendo ao seu conhecimento e às suas opiniões relativamente ao modo de agir perante uma situação em concreto. Assim, várias foram as situações com que me deparei, as quais na sua generalidade diziam respeito a síndromes gripais, dor de garganta, tosse, rouquidão, sintomas de rinite alérgica, picadas de insetos, azia, obstipação e diarreia, dores musculares, dores menstruais, insónias, medicamentos para o enjoo e dores de dentes. Para além do mais, fui abordada por um senhor que tinha dúvida relativamente ao modo de proceder na toma do antibiótico porque se adiantou na última toma relativamente ao previsto. Outra situação, diz respeito a uma senhora que recorreu à farmácia para levar momendol®, pois estava a fazer voltaren® para uma dor muscular, mas o vizinho disse-lhe que o momendol® não fazia mal ao estômago, contrariamente ao voltaren®. Pelo que lhe expliquei que fazem parte da mesma família, Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES), e que o naproxeno (princípio ativo do momendol®) é ainda mais agressivo para o estômago. Para além do aconselhamento farmacológico, procurei também consciencializar as pessoas para a necessidade de medidas não farmacológicas, pois existem determinados problemas de saúde que apenas com o tratamento medicamentoso não se resolvem. Neste âmbito assisti a uma formação do benzac®, um medicamento que contém peróxido de benzoílo e é utilizado para a acne.

6.6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Para além dos medicamentos, na Farmácia Sant'Ana também existem outros produtos de saúde, que exigem do farmacêutico um conhecimento ainda mais alargado, para que realize um bom aconselhamento, nomeadamente aqueles que vão ser apresentados de seguida.

6.6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, que regula este tipo de produtos, um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (17).

Na Farmácia Sant'Ana, estes produtos ocupam a maior parte da zona de atendimento, sendo dispostos nas seguintes categorias: higiene íntima e puericultura, dermocosmética e higiene capilar. Destas categorias, a dermocosmética ocupa a área maior, pois existe uma grande heterogeneidade de produtos, de diversas marcas, nomeadamente: Eucerin®, Vichy®, La-Roche Posay®; Avene®; Serum 7®; A-Derma®; Rogger gallet®, Mustella® e Lierac®. Portanto, dada a tamanha diversidade, aliada às necessidades bem definidas impostas pelos utentes e a facilidade de acesso a estes produtos fora da farmácia, é imprescindível que o farmacêutico seja especializado e se sinta à vontade para um correto aconselhamento.

Com o decorrer do estágio fui-me apercebendo de quão exigente é esta área, pela grande variedade de produtos, pela ânsia dos utentes para que estes produzam os efeitos pretendidos, pelo que não me senti tão à vontade no seu aconselhamento. Porém, tive a possibilidade de participar numa formação da Cosmética Ativa com a duração de 8h, na qual fiquei a conhecer um pouco dos produtos apresentados este ano pelas seguintes marcas: Vichy®, La-Roche Posay® e Rogger gallet®, a qual foi extremamente enriquecedora e me permitiu ter um bocadinho mais de conhecimento em dermocosmética. Também participei numa formação referente ao produto Bio-Oil®, apresentado para o tratamento da celulite, estrias e imperfeições da pele. Relativamente ao aconselhamento nesta área, os principais produtos que dispensei diziam respeito a cremes antirrugas, protetores solares, cremes para pele atópica, anti-transpirantes e champô para irritação do couro cabeludo.

6.6.2. Produtos para alimentação especial e dietética

Segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, podemos definir os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial como “os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação e que correspondem a esse objetivo” (18). Enquanto que um alimento dietético é definido, pelo Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de novembro como “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se 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” (19).

Estes produtos de alimentação especial têm por objetivo suplementar as necessidades nutricionais de pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem

perturbados; lactantes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde e para determinadas situações especiais, que requerem um complemento nutritivo (18).

De modo particular, nesta categoria podemos incluir os leites infantis, que exibem alguma variabilidade de acordo com as necessidades dos bebés, existindo da Farmácia Sant'Ana os seguintes:

- Leites para latentes, adequados para satisfazer as necessidades nutricionais nos primeiros meses de vida do bebé;
- Leites de transição, que constitui um complemento lácteo da alimentação do bebé após os 6 meses;
- Fórmulas especiais, por forma a dar resposta a necessidades específicas, como a prematuridade, alergias e intolerâncias.

Também existem gamas de determinados produtos destinados a corrigir certas funções, como anti-regurgitantes, anti-obstipantes, anti-diarreicos, anti-cólicas e hipoalérgicos. Na fase de transição para a alimentação sólida, as farinhas (lácteas e não lácteas) e os boiões de fruta também podem ser uma opção.

6.6.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterapêuticos dizem respeito a qualquer preparação à base de plantas com a finalidade de ser utilizada pelos seus efeitos terapêuticos, como consta no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (6).

Estes produtos destinam-se essencialmente ao tratamento de perturbações gastrointestinais, redução da pressão arterial, controlo de estados de ansiedade, auxílio na memória e concentração, problemas urinários e emagrecimento. Neste sentido, durante o estágio dispensei várias vezes alguns destes produtos, nomeadamente, o Bioarga®, Bekunis®, Arkocápsulas®, Herbis® e Fitos®.

Por sua vez, os suplementos alimentares, à luz do Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, são definidos 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” (20). Na Farmácia Sant'Ana são vários os suplementos alimentares existentes, essencialmente utilizados para redução dos níveis de colesterol, melhoria da memória e do cansaço físico e intelectual e emagrecimento. Neste âmbito, assisti

a uma formação da Viterra®, onde foram apresentados os seus produtos, adaptados às diferentes situações da vida das pessoas.

6.6.4. Medicamentos de uso veterinário (MUV)

Os medicamentos de uso veterinário são legislados pelo Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho, que os define como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (21).

Durante o meu período de estágio, os medicamentos de uso veterinário mais regularmente dispensados foram sem dúvida os desparasitantes externos, principalmente pelo aproximar da época mais preocupante. Assim, na sua dispensa tinha em consideração o animal em causa e o respetivo peso, transmitindo o modo de utilização aos utentes requerentes. Contudo, também existia alguma procura de desparasitantes internos e de pílulas anticoncecionais.

6.6.5. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, que os define 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” (22).

Estes são divididos em quatro classes, tendo em conta a duração do contacto com o corpo humano, a invasibilidade, a anatomia afetada pela sua utilização e os potenciais riscos inerentes à sua conceção e fabrico, sendo que:

- Dispositivos médicos de Classe I: dispositivos de baixo risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIa: dispositivos de baixo médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIb: dispositivos de alto médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe III: dispositivos de alto risco.

A Farmácia Sant'Ana detém uma grande variedade de dispositivos médicos, desde produtos ortopédicos, material de penso e desinfecção das feridas, dispositivos destinados à higiene oral, termómetros, medidores da glicémia e pressão arterial, testes de gravidez e meias de compressão. Destes, dispensei testes de gravidez, frisando as recomendações básicas para a sua correta utilização, termómetros, material de penso e produtos ortopédicos.

7. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia

As farmácias cada vez mais se apresentam como locais que têm muito mais para oferecer do que a dispensa de medicamentos, desenvolvendo atividades que visam essencialmente a promoção da saúde e o bem-estar da população. Nesse sentido, a Farmácia Sant'Ana coloca ao dispor dos seus utentes serviços como a medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos (peso, altura e IMC, pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol total e ritmo cardíaco), consulta de nutrição e administração de injetáveis e vacinas, que permitem monitorizar o estado de saúde do doente e a efetividade da medicação que está a fazer.

Por norma estes serviços são realizados no Gabinete de Apoio Personalizado destinado para o efeito, à exceção da medição dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial na balança eletrónica que são realizados de forma autónoma pelo utente, na zona de atendimento.

7.1. Glicémia

A medição da glicémia capilar é o método de eleição para controlar o estado de saúde de um utente diabético e também para identificar precocemente os utentes pré-diabéticos, retardando o desenvolvimento da doença e as suas possíveis complicações.

Para o efeito, o utente deve dirigir-se à farmácia em jejum (e quando isso não se verifica referir há quanto tempo foi a sua última refeição), sendo encaminhado para o gabinete de apoio personalizado, onde é recolhida a amostra de sangue capilar a partir de uma picada lateral de um dos dedos. De seguida, o aparelho destinado ao efeito informa dos valores de glicémia, sendo devidamente analisados pelo farmacêutico, tendo por base os valores de referência abaixo apresentados (Tabela 3.1) (23). Este, mediante o estado de situação do utente, pode aconselhar mudanças no estilo de vida (nas situações de pré-diabético) ou acompanhamento médico, nos casos mais graves.

Tabela 3.1: Valores de referência para a glicémia.

Classificação de acordo com o valor de glicémia capilar em jejum	Glicémia capilar em jejum (mg/dl)	Classificação de acordo com o valor de glicémia capilar pós-prandial	Glicémia capilar pós-prandial (mg/dl)
Hipoglicémia	<70	Hipoglicémia	<70
Normal	70-99	Normal	70-139
Pré-diabetes	100-125	Pré-diabetes	140-199
Diabetes	≥126	Diabetes	≥200
Hipoglicémia	<70	Hipoglicémia	<70

7.2. Pressão arterial

A medição da pressão arterial deve ser uma prática regular, especialmente nas pessoas que apresentem várias comorbidades, dado que se trata de uma patologia silenciosa e que é um dos principais fatores de risco cardiovascular. Mais uma vez, dada a proximidade e acessibilidade das farmácias, os farmacêuticos devem alertar as pessoas para este problema de saúde, incentivando o seu devido controlo.

Assim, a Farmácia Sant’Ana disponibiliza duas formas de medição da pressão arterial, a primeira e mais comum decorre na balança eletrónica da zona de atendimento e a segunda no gabinete de apoio personalizado, com recurso ao tensiómetro manual. Neste ato, é necessário fazer referência a várias recomendações chave para que os resultados sejam fidedignos:

- Antes da medição da pressão arterial, o utente deve repousar cerca de 5 a 10 minutos;
- Deve evitar a ingestão de cafeína, exercício físico ou tabaco nos 30 minutos antecedentes;
- A primeira medição deve ser realizada nos dois braços, por forma a seleccionar o braço de referência, ou seja, aquele em que a pressão arterial seja mais elevada;
- Durante a medição, o utente deve manter-se em silêncio e tranquilo.

Após a medição e de acordo com os valores de referência (Tabela 3.2) (24), o farmacêutico deve aconselhar ao utente as medidas a tomar.

Tabela 3.2: Valores de referência para a pressão arterial.

Classificação da pressão arterial	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)
Normal	120-129	e 80-84
Normal alto	130-139	ou 85-89
Estágio 1 de hipertensão	140-159	ou 90-99
Estágio 2 de hipertensão	≥ 160	ou ≥ 100
Classificação da pressão arterial	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)

7.3. Colesterol total e triglicéridos

À semelhança da elevada pressão arterial, também o colesterol e os triglicéridos elevados representam um grave fator de risco cardiovascular, pelo que se recomenda a sua determinação com regularidade.

Na Farmácia Sant'Ana estes dois parâmetros são determinados da mesma forma, a partir de uma amostra de sangue capilar, que é colocado numa tira específica para cada um dos parâmetros e utilizando o aparelho *Reflotron Plus®*, que se baseia no princípio da fotometria de reflectância. Aquando da sua prática, é importante referir às pessoas que os resultados serão mais fiáveis caso estas se encontrem em jejum, sendo os valores desejáveis para o colesterol abaixo de 200 mg/dl.

Durante o meu período de estágio, fui acompanhando e observando a prestação destes cuidados de saúde, tendo tido a oportunidade de fazer a medição da glicémia e colesterol total. Para além destes, auxiliei com regularidade as pessoas que queriam medir a pressão arterial na balança eletrónica, pois sentiam dificuldade e tinham dúvidas quanto ao procedimento a seguir. Nestes momentos, perguntava aos utentes se já faziam medicação, se tinham vindo em jejum (no teste da glicémia e do colesterol) e se haviam ingerido café ou fumado previamente (quando se tratava da medição da pressão arterial). No final, mediante os valores obtidos, os utentes pediam para analisá-los e dizer-lhes se estava tudo dentro da normalidade.

8. Preparação de medicamentos

Ao longo do tempo, a preparação de medicamentos manipulados nas farmácias de oficina foi perdendo a sua expressividade. Todavia, as farmácias detêm ainda esta responsabilidade, pelo que esta prática continua a fazer parte das competências de um farmacêutico, que deve estar a par da legislação em vigor e das Boas Práticas inerentes.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril e a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico (25,26). Para o efeito, é necessário que a farmácia tenha o material de laboratório imposto pela Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro, possua o suporte bibliográfico fundamental, a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português e respeite as boas práticas de preparação (27).

Assim, por norma, o circuito inicia-se pela prescrição médica, na qual o médico prescreve o medicamento manipulado juntamente com a técnica de preparação ou a expressão “faça segunda a arte” (F.S.A), ficando esta última à inteira responsabilidade do farmacêutico, o qual tem como suporte a bibliografia supracitada. De seguida, após ter reunido o material

adequado, começa-se a preparação propriamente dita, à medida que se preenche a “Ficha de Preparação”, na qual consta a seguinte informação: a denominação do medicamento manipulado, a data de preparação e o número de lote; as matérias-primas e os materiais utilizados; a técnica de preparação; os ensaios de verificação; o modo de acondicionamento; informações constantes no rótulo e a rubrica do operador e do supervisor. Posteriormente, preenche-se o rótulo, que faz referência à fórmula do medicamento prescrito pelo médico; ao número de lote atribuído ao medicamento; ao prazo de validade; às condições de conservação do medicamento, à via de administração, à posologia, ao nome da farmácia, ao nome do prescritor e ao nome do utente. O circuito termina com o cálculo do PVP do medicamento manipulado, de acordo com o legislado na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o qual é determinado de acordo com: $(\text{valor das matérias-primas} + \text{valor do material de acondicionamento} + \text{valor dos honorários da manipulação}) \times 1,3$, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor. Os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição sem IVA multiplicado por um fator, que depende do número de unidades dispensadas. Os valores referentes aos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição multiplicado pelo fator 1,2. Por fim, no cálculo do valor dos honorários tem-se em consideração um fator (F) que é atualizado todos os anos, estando em vigor o valor de 4,88 € e a forma farmacêutica preparada (28). No final, as fichas de preparação permanecem arquivadas na farmácia durante um período mínimo de três anos e é registado o movimento das matérias-primas.

Na Farmácia Sant’Ana a prática de preparação de medicamentos manipulados é feita com alguma regularidade, o que me possibilitou preparar cinco manipulados diferentes. Para cada preparação segui as boas práticas recomendadas para o efeito e trabalhei de acordo com o procedimento referido anteriormente. O xarope de propranolol, destinado a um utente pediátrico com problemas cardíacos, foi o manipulado que preparei com mais frequência. Como se trata de um xarope composto por água, esta preparação assume um prazo de validade de 14 dias, o que implica que a farmácia tenha de realizar duas preparações por mês. A sua preparação consiste numa pulverização dos comprimidos de propranolol, seguida da dissolução em xarope comum e água. Para além deste, preparei duas soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação a 60% e a 70% para aplicação auricular; uma suspensão oral de trimetropim para uma infeção urinária e uma pomada de vaselina salicilada a 10% para tratamento de uma verruga, seguindo as técnicas descritas nas monografias do Formulário Galénico Português. Para além destas preparações, sempre que necessário, procedia à reconstituição de antibióticos para uso pediátrico, colocando na embalagem a data de preparação e o prazo de validade (14 dias) e comunicando ao utente as condições de conservação adequadas.

9. Contabilidade e gestão

A maioria dos medicamentos dispensados na farmácia de oficina trata-se de MSRM, sendo uma percentagem do PVP do medicamento paga pelo utente e a restante pelo organismo responsável pela comparticipação. Nesse sentido, mensalmente a farmácia envia aos respetivos organismos de comparticipação as receitas devidamente conferidas, para que sejam faturadas e seja realizado o reembolso à farmácia.

Esta conferência baseia-se no confronto entre a receita e a informação constante no verso da mesma, a qual é impressa automaticamente pelo Sifarma 2000 no ato da dispensa e contém: a identificação da farmácia e do DT, o código do operador, a data da dispensa, o número de receita e de lote, o código do organismo de comparticipação, a informação do medicamento dispensado (código de barra, designação do medicamento, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem), o valor do PVP, o valor pago pelo utente e o valor participado pelo organismo.

Na Farmácia Sant'Ana este processo é iniciado da seguinte forma: diariamente é efetuada uma conferência cruzada do receituário, o que implica que o operador que confere as receitas não é o mesmo que as dispensou, contribuindo para a diminuição dos erros decorrentes. Este operador tem a responsabilidade de carimbar e datar as receitas, as quais posteriormente são conferidas pelo segundo operador, que as rubrica. Após esta verificação, as receitas são separadas de acordo com o organismo de comparticipação e organizadas por ordem numérica do lote atribuído, sendo que cada lote é composto por um máximo de trinta receitas. Quando o lote estiver completo é efetuada uma terceira e última conferência, estando esta tarefa ao encargo da DT ou de uma Técnica Auxiliar de Farmácia, sendo emitido o verbete de identificação do lote, que é carimbado e anexado ao respetivo lote, contendo: nome e código da farmácia; mês e ano da faturação; tipo e número sequencial do lote; quantidade de receitas e produtos; PVP total do lote; valor pago pelos utentes e valor participado pelo organismo.

No final de cada mês, quando se realiza a faturação do receituário, são emitidos dois documentos que são anexados a cada lote com o respetivo verbete: a relação resumo dos lotes (onde consta o valor total de cada lote, o valor da comparticipação e o valor pago pelo utente) e a fatura mensal (que corresponde ao valor total a receber por cada organismo).

Assim, até ao décimo dia do mês seguinte, as receitas, os verbetes, a relação resumo de lotes (em duplicado) e a fatura (em duplicado) são enviados por correio para a Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), para que esta reembolse a farmácia. Na farmácia fica uma cópia da fatura, uma é enviada para a ANF e outra fica para o responsável financeiro. No mês seguinte, o Centro de Conferência de Faturas envia à farmácia o comprovativo da receção dos documentos relativos ao mês anterior e o valor das comparticipações é

reembolsado à farmácia por intermédio da ANF. Se porventura no mês anterior tiverem sido comunicados erros e diferenças consideram-se três ações possíveis: o documento é devolvido à farmácia para que esta possa efetuar a correção ou diferença do erro em causa; é feita uma correção do valor a pagar à farmácia, mediante o apuramento do valor de comparticipação diferente; a receita não é devolvida à farmácia e portanto, esta perde o reembolso na totalidade. Deste modo, após a correção dos erros relativos ao processo de conferência do mês anterior, a farmácia envia juntamente com o supracitado uma nota de crédito ou débito com vista à retificação da fatura a corrigir (29).

Relativamente às receitas com comparticipação por outras entidades, o processo é efetuado de forma semelhante ao anterior, contudo, as receitas, os verbetes, a relação resumo de lotes (triplicado) e fatura (triplicado) são enviadas diretamente à ANF, a qual reembolsa a farmácia de imediato e, posteriormente, cada organismo comparticipa a ANF.

Durante o meu período de estágio, comecei por organizar o receituário, por forma a familiarizar-me com o procedimento, passando depois a auxiliar na sua conferência, nomeadamente na primeira verificação. Para além disso, participei no fecho do mês de Abril, vendo todo o procedimento e ajudei na organização e empacotamento do receituário para ser enviado por correio, estando em contacto com todos os documentos inerentes ao processo. Também analisei as receitas que chegaram devolvidas à farmácia.

10. Conclusão

A farmácia comunitária é sem dúvida das áreas mais desafiantes, pois coloca o farmacêutico de oficina perante as mais diversas realidades, exigindo deste uma reposta competente e profissional, na tentativa de contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população.

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Sant'Ana, uma farmácia de referência, com uma equipa pautada pela exímia competência, profissionalismo e humanidade. Enquanto futura farmacêutica, identifiquei-me imediatamente com o espírito e o método de trabalho desta equipa, o que contribuiu para que esta experiência fosse superada com o sucesso pretendido. Inicialmente, deparei-me com as dúvidas e os medos típicos de quem chega à prática diária, mas rapidamente fui capaz de as ultrapassar e crescer profissionalmente. Neste período tive a oportunidade de observar e realizar ativamente as mais variadas tarefas, desde a receção das encomendas ao atendimento ao balcão (que diariamente me pôs à prova), bem como a preparação de medicamentos manipulados.

De um modo geral, com o estágio constatei o papel fundamental que o farmacêutico desempenha na sociedade, ficando com a certeza de que está é a minha área predileta, mesmo consciente de quão exigente é, nos dias de hoje, ser farmacêutico comunitário.

Bibliografia

Capítulo I

1. Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *J Tradic Chinese Med*. 2014;34(2):234-7.
2. Sood S, Jain K, Gowthamarajan K. Intranasal therapeutic strategies for management of Alzheimer's disease. *J Drug Target*. 2014;22(4):279-94.
3. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and Controversy. *Clin Chem*. 2002;48(12):2270-88.
4. Pires AC, Chacra AR. A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):268-78.
5. Best CH. The Prolongation of Insulin Action. *Ohio J Sci*. 1937;37(6):362-77.
6. The free dictionary [Internet]. [cited 2015 Mar 28]. Available from: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/lente+insulin>
7. Tibaldi JM. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *Am J Med*. Elsevier Inc; 2014;127(10):S25-38.
8. Duan X, Mao S. New strategies to improve the intranasal absorption of insulin. *Drug Discov Today*. Elsevier Ltd; 2010;15(11-12):416-27.
9. Benedict C, Dodt C, Hallschmid M, Lepiorz M, Fehm HL, Born J, et al. Immediate but not long-term intranasal administration of insulin raises blood pressure in human beings. *Metabolism*. 2005;54(10):1356-61.
10. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1326-34.
11. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, Tschritter O, Veit R, Hallschmid M, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):748-55.
12. Stockhorst U, De Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum W a. Unconditioned and conditioned effects of intranasally administered insulin vs placebo in healthy men: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(6):1502-6.
13. Derewenda U, Derewenda Z, Dodson GG, Hubbard RE, Korber F. Molecular structure of insulin: The insulin monomer and its assembly. 1989;45(1):4-18.
14. Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. 2012.
15. Silva C, Ribeiro A, Ferreira D, Veiga F. Administração oral de peptídios e proteínas: III . Aplicação à insulina. *Brazilian J Pharm Sci*. 2003;39(1).
16. Whittingham JL, Edwards DJ, Antson A a., Clarkson JM, Dodson GG. Interactions of phenol and m-cresol in the insulin hexamer, and their effect on the association properties of B28 Pro → Asp insulin analogues. *Biochemistry*. 1998;37(33):11516-23.
17. Teska BM, Alarcón J, Pettis RJ, Randolph TW, Carpenter JF. Effects of phenol and meta-cresol depletion on insulin analog stability at physiological temperature. *J Pharm Sci*. 2014;103(8):2255-67.

18. Norrman M, Hubálek F, Schluckebier G. Structural characterization of insulin NPH formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2007;30(5):414-23.
19. INFARMED. Infomed - Base de dados de medicamentos [Internet]. [cited 2015 Apr 10]. Available from: <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
20. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Actrapid. 2010;1-29.
21. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Humulin Regular. 2012.
22. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Insulin Human Winthrop. 2010. p. 1-29.
23. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Insuman. 2010. p. 1-29.
24. EMA. Resumo das Características do Medicamento: NovoRapid. 2010. p. 1-29.
25. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Humalog. 2010. p. 1-29.
26. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Liprolog. 2010. p. 1-29.
27. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Apidra. 2010. p. 1-29.
28. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Humulin NPH. 2012.
29. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Insulatard. 2010. p. 1-29.
30. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Protaphane. 2010. p. 1-29.
31. Singh A, Gangopadhyay K. Modern basal insulin analogs: An incomplete story. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):784-93.
32. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Tresiba. 2010. p. 1-29.
33. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Levemir. 2010. p. 1-29.
34. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Abasaglar. 2010. p. 1-29.
35. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Lantus. 2010. p. 1-29.
36. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Toujeo. 2015.
37. De la Monte SM. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: Current state of the art. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(12):1699-709.
38. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, et al. Intranasal insulin as a treatment for alzheimer's disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2013;27(7):505-14.
39. Renner DB, Svitak AL, Gallus NJ, Ericson ME, Frey WH, Hanson LR. Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(12):1709-14.
40. Dhuria S V., Hanson LR, Frey WH. Intranasal Delivery to the Central Nervous System: Mechanisms and Experimental Considerations. *J Pharm Sci.* 2010;99(4):1654-73.
41. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
42. European Union Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
43. WHO International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>

44. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, Stone NL, Sarugeri E, Bonifacio E, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2348-55.
45. Furlanos S, Perry C, Gellert S a., Martinuzzi E, Mallone R, Butler J, et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011;60(4):1237-45.
46. Kupila A, Sipilä J, Keskinen P, Simell T, Knip M, Pulkki K, et al. Intranasally administered insulin intended for prevention of type 1 diabetes-a safety study in healthy adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(5):415-20.
47. Leary AC, Stote RM, Breedt HJ, O'Brien J, Buckley B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin administered to healthy subjects in escalating doses. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(1):124-30.
48. Leary AC, Stote RM, Cussen K, O'Brien J, Leary WP, Buckley B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin administered to patients with type 1 diabetes: a preliminary study. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(1):81-8.
49. Ghasemi R, Zarifkar A, Rastegar K, Maghsoudi N, Moosavi M. Insulin protects against AB-induced spatial memory impairment, hippocampal apoptosis and MAPKs signaling disruption. *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd; 2014;85:113-20.
50. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Encontro Ciências e Cognição*. 2008;30(1):0-0.
51. Claxton A, Baker LD, Wilkinson CW, Trittschuh EH, Chapman D, Watson GS, et al. Sex and ApoE Genotype Differences in Treatment Response to Two Doses of Intranasal Insulin in Adults with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(4):789-97.
52. Hölscher C. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(1):S33-7.
53. Chen Y, Zhao Y, Dai C-L, Liang Z, Run X, Iqbal K, et al. Intranasal insulin restores insulin signaling, increases synaptic proteins, and reduces AB level and microglia activation in the brains of 3xTg-AD mice. *Exp Neurol*. Elsevier B.V.; 2014;
54. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel M a, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(3):323-31.
55. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC, Sager M a., Christian B, Baker LD, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimer's Dement*. Elsevier Ltd; 2014;1-7.
56. Reger MA, Watson GS, Frey WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*. 2006;27(3):451-8.
57. Schiöth HB, Craft S, Brooks SJ, Frey WH, Benedict C. Brain insulin signaling and Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Mol Neurobiol*. 2012;46(1):4-10.

58. Prado D, Cardoso IL. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. *Rev Neurociências*. 2013;21(1):118-25.
59. Craft S, Baker L, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2012;69(1):29-38.
60. Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL, et al. Intranasal Insulin Improves Memory in Humans: Superiority of Insulin Aspart. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):239-43.
61. Rosenbloom MH, Barclay TR, Pyle M, Owens BL, Cagan AB, Anderson CP, et al. A Single-Dose Pilot Trial of Intranasal Rapid-Acting Insulin in Apolipoprotein E4 Carriers with Mild-Moderate Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2014;28(12):1185-9.
62. Leary AC, Dowling M, Cussen K, Sc M, O'Brien J, Stote RM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Insulin *Spray* (Nasulin™) administered to healthy male volunteers: influence of the nasal cycle. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1054-60.
63. Stote R, Marbury T, Shi L, Miller M, Strange P. Comparison pharmacokinetics of two concentrations (0.7% and 1.0%) of Nasulin, an ultra-rapid-acting intranasal insulin formulation. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):603-9.
64. Stote R, Miller M, Marbury T, Shi L, Strange P. Enhanced absorption of Nasulin™, an ultrarapid-acting intranasal insulin formulation, using single nostril administration in normal subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(1):113-9.
65. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008;3(2):133-49.
66. Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, Zirinis P, Coste a., Escudier E, et al. Efficacy and tolerance of intranasal insulin administered during 4 months in severely hyper-glycaemic Type 2 diabetic patients with oral drug failure: a cross-over study. *Diabet Med*. 2001;18:614-8.

Capítulo II

1. INFARMED. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 1962.
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde. 2005.
3. INFARMED. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2007.
4. INFARMED. Despacho n.º 9114/2002, de 15 de março. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2002.
5. INFARMED. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 1998.
6. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Boas Práticas em Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos. 1999.

7. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.10- Conferência de medicamentos/outras produtos farmacêuticos entrados nos Serviços Farmacêuticos. 2ª Edição. 2014.
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08- Armazenamento e distribuição-atividades desenvolvidas. 4ª Edição. 2014.
9. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.11- Controlo de *stocks* e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. 2ª Edição. 2014.
10. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.28- Distribuição semiautomática (*Pyxis™*). 2ª Edição. 2014.
11. Grupo de Trabalho. Boas práticas na área do medicamento Hospitalar. Ministério da Saúde, 2008. [Consultado a 13-03-2015]. Disponível em: <http://www.acss.min-saude.pt/Projetos/ProgdoMedicamentoHospitalar/Projecto1/tabid/172/language/pt-PT/Default.aspx>.
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.08 - Distribuição individual em dose unitária de medicamentos. 4ª Edição. 2014.
13. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.23 - Registo de Intervenções Farmacêuticas. 1ª Edição. 2013.
14. INFARMED. Circular Normativa nº 01/cd/2012 de novembro de 2012.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.04 - Dispensa de medicamentos em ambulatório. 4ª Edição. 2013.
16. INFARMED. Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro. Legislação Compilada. 2010.
17. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos derivados do plasma, ROF Abril/Maio de 2013.
18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.05 - Circuito de medicamentos hemoderivados. 1ª Edição. 2013.
19. INFARMED. Despacho n.º 1051/2000, de 30 de outubro. Legislação Compilada. 2000.
20. INFARMED. Formulário Nacional de Medicamentos. 9ª Edição. 2006.
21. INFARMED. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro. Legislação Compilada. 1993.
22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.26 - Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. 3ª Edição. 2014.
23. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.02 - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos Serviços Farmacêuticos. 7ª Edição. 2014.
24. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de preparação de Citotóxicos. Ordem dos Farmacêuticos. 2013.
25. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.03 - Normas em caso de acidente envolvido citotóxicos. 4ª Edição. 2014.
26. Myozyme® (alglucosidase alfa) Manual de Informações de Segurança - Versão 3 - PT - Aprovado pelo INFARMED. 2012.

27. B.Braun. Portugal. Nutrição Parentérica. [Consultado a 25-02-2015]. Disponível em: <http://www.bbraun.pt/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-pt/hs.xsl/products.html?id=00020742200000000624>.
28. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.05 - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e NP nos Serviços Farmacêuticos. 6ª Edição. 2012.
29. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Compilada. 2004.
30. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.12 - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis. 5ª Edição. 2012.
31. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01 - Normas para a reembalagem de medicamentos orais sólidos. 5ª Edição. 2012.
32. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.13 - Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos. 5ª Edição. 2011.
33. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.31 - Farmacovigilância e Farmácia Clínica. 2ª Edição. 2013.
34. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.06 - Processo de informação de medicamentos. 1ª Edição. 2013.
35. DGS. Reconciliação terapêutica. [Consultado a 13-03-2015]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ms/8/pagina.aspx?codigoms=5521&back=1&codigono=0011001500450170AAAAAAA> acedido em 19/02/2015.
36. INFARMED. Farmacovigilância. [Consultado a 16-03-2015]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#P2.
37. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.30 - Farmacocinética Clínica. 1ª Edição. 2013.
38. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.33 - Processo de Ensaio Clínicos. 2ª Edição. 2013.
39. INFARMED. Despacho n.º 46/2004, de 19 de agosto. Legislação Compilada. 2004.
40. INFARMED. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro. Legislação Compilada. 2003.
41. Decreto de Lei nº 97/95. Diário da República, 1ª série-A – 10 de Maio de 1995.
42. Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série- 22 de Fevereiro de 2013.

Capítulo III

1. Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 3ª Edição. 2009.

2. Ordem dos farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [Consultado a 01-05-2015]. Disponível em:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909.
3. INFARMED. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2012.
4. INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
5. INFARMED. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2014.
6. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. 2006.
7. INFARMED. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1993.
8. Ordem dos farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos farmacêuticos.
9. INFARMED. Farmacovigilância. [Consultado a 25-05-2015]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA.
10. Herdeiro, Maria Teresa; Ferreira, Mónica; Ribeiro Vaz, Inês; Junqueira Polónica, Jorge; Costa Pereira, Altamiro. O Sistema Português de Farmacovigilância. Acta Médica Portuguesa. 2012.
11. VALORMED. Consultado a 26-05-2015]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>.
12. Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio. Diário da República, 1.ª série – N.º 92 – 11 de maio de 2012.
13. Nova receita eletrónica. [Consultado a 01-06-2015]. Disponível em: <http://www.receitaeletronica.pt/#/o-que-e>.
14. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
15. INFARMED. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. 1994.
16. INFARMED. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2007.
17. INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2008.
18. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1.ª série – N.º 118 – 21 de junho de 2010.
19. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série – N.º 219 – 11 de novembro de 2008.
20. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. Diário da República, 1.ª série – N.º 147 – 28 de Junho de 2003.

21. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Diário da República, 1.ª série – N.º 145 – 29 de julho de 2008.
22. INFARMED. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2009.
23. Associação Portuguesa dos Diabéticos de Portugal: A pessoa com diabetes, valores de referência. [Consultado a 01-06-2015]. Disponível em: <http://www.apdp.pt/index.php/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>.
24. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa n.º 2/DGCG de 31/03/04: Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. [Consultado a 03-06-2015] Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006254.pdf>.
25. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
26. INFARMED. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
27. INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
28. INFARMED. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004.
29. ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. 2012.

Anexos

Anexo 1.1: Outras aplicações clínicas da insulina intranasal com vista a uma ação central

Condição	Título do Ensaio Clínico	Formulação e intervenção	Fase	Data de início e de fim	Investigador	Identificador
Hipogonadismo Hipogonodotrófico	“Effect of intranasal insulin on LH concentrations in man”	20 IU de Insulina intranasal vs. placebo	1 2	Dezembro de 2014	Texas Tech University Health Sciences Center	ClinicalTrials.gov NCT02154477
Síndrome de Abstinência Tabágica	“Efficacy study of intranasal insulin to treat tobacco abstinence syndrome”	Insulina intranasal vs. placebo	2	Agosto de 2013	Ajna Hamidovic	ClinicalTrials.gov NCT01781234
Síndrome de Abstinência Tabágica	“Intranasal insulin for weight management during smoking cessation”	Insulina intranasal vs. placebo	2	Julho de 2014	Ajna Hamidovic	ClinicalTrials.gov NCT02028871
Parkinson	“Treatment of parkinson disease and multiple system atrophy using intranasal insulin”	40 IU de Novolin® vs. placebo	2	Fevereiro de 2014	University of Massachusetts, Worcester	ClinicalTrials.gov NCT02064166
The gulf war	“Intranasal insulin: A novel treatment for gulf war multisymptom illness”	10 IU e 20 IU de Insulina intranasal vs. placebo	2	Abril de 2014	Bronx Veterans Medical Research Foundation, Inc	ClinicalTrials.gov NCT01802944
Doença Bipolar	“The effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder”	40 IU de Insulina intranasal vs. placebo	3	Maio de 2006 e março de 2009	University Health Network, Toronto	ClinicalTrials.gov NCT00314314
Depressão Major	“Effect of intranasal insulin on depressive symptoms in major depressive disorder”	Insulina intranasal vs. placebo	3	Junho de 2013	University Health Network, Toronto	ClinicalTrials.gov NCT00570050
S. Phelan-McDermid	“The effect of intranasal insulin on development and behaviour of children with Phelan-McDermid syndrome”	Insulina intranasal vs. placebo		Janeiro de 2013	University Medical Center Groningen (UMCG)	EudraCT Number: 2012-002873-77 NTR3758

Anexo 2.1: Impresso da requisição de estupefacientes e psicotrópicos

ANEXO VII

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
 RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ / _____
 Nota de encomenda N.º _____ / _____

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

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. _/_/_/_/_		
			Data _/_/_		
			Ass. legível _____		

Anexo 2.2: Indicadores de Qualidade dos SF do CHCB

Setor	Objetivo ou indicador	Periodicidade
Ambulatório	Atualização dos folhetos informativos para fornecer aos doentes aquando da dispensa;	Trimestral
	Monitorizar o número de erros na dispensa;	Mensal
	Monitorizar o número de regularizações efetuadas; Monitorizar a correta imputação aos centros de custo.	
Estupefacientes	Monitorizar o número de não conformidades na contagem dos MEP;	Mensal
	Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos SC.	
Hemoderivados	Encerrar 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos SC.	Mensal
Aquisição	Monitorizar o número de pedidos urgentes;	Mensal
	Monitorizar o número de roturas de medicamentos.	
Conferência e armazenamento	Monitorizar o número de regularizações efetuadas;	Mensal
	Monitorizar o número de artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses;	
	Monitorizar a taxa de abate de medicamentos;	
	Monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos.	
Armazenamento (Gases medicinais)	Monitorizar as não conformidades no armazenamento;	Mensal
	Monitorizar a imputação mensal dos consumos referentes aos gases medicinais.	
Ensaio clínico	Monitorizar os registos de cedência com o stock físico de todos os ensaios clínicos;	Mensal
	Avaliar a adesão à terapêutica.	
Informação de medicamentos	Monitorizar o registo das informações cedidas;	Trimestral
	Contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora > 30 min);	
	Monitorizar o número de publicações da <i>Newletter</i> dos Serviços farmacêuticos.	Quadrimestral
Distribuição por níveis	Monitorizar o número de reclamações na distribuição por níveis;	Mensal
	Monitorizar o número de intervenções com objetivo de controlar os stocks e a distribuição assegurada pelos serviços farmacêuticos.	Trimestral
Distribuição individual diária em dose unitária	Monitorizar o cumprimento do horário de entrega dos serviços;	Mensal
	Monitorizar o número de regularizações efetuadas;	
	Monitorizar o número de erros de medicação distribuída em dose unitária;	
	Monitorizar o número de não conformidades no armazém 12.	
Farmacocinética	Monitorizar o número de propostas aceites.	Trimestral
Farmacovigilância	Monitorizar o acompanhamento das terapêuticas e interligação com os SC;	Trimestral
	Monitorizar o número de visitas efetuadas aos SC sem visita médica organizada;	Mensal
	Monitorizar o número de fármacos incluídos na Farmacovigilância ativa.	Trimestral
Farmacotecnia	Regularizações: diminuir o nº de regularizações efetuadas nos armazéns respeitantes à farmacotecnia;	Semanal
	Controlo Microbiológico: monitorizar o controlo microbiológico do produto, ar da câmara, superfícies, luvas;	Mensal
		Trimestral
		Semanal
	Manipulados: monitorizar a qualidade de manipulados;	Mensal
	Matérias-primas: monitorizar as não conformidades na receção e validação de entrada de matérias-primas;	Mensal
	Carregamento FDS: monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento; monitorizar as não conformidades da manga; nº de discrepâncias de stock na FDS;	Diário Mensal Semanal
Reembalagem: monitorizar as não conformidades da reembalagem efetuada na MSAR;	Diário	
Tempo de espera: monitorizar o tempo de espera pelos citotóxicos injetáveis; meta <3% (com tempo de espera maior que 2h).	Mensal	

Anexo 2.3: Termo de Responsabilidade

Modelo de Termo de Responsabilidade

Eu, _____, portador do C.C./B.I. n.º _____, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do hospital _____, **responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas.** Responsabilizo-me também **por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.**

O utente:

Anexo 2.4: Hemoderivados

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____ ||| |||

Médico (Nome legível) _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ___/___/___	Identificação do doente (nome, B.L, n.º do processo, n.º de utente do SNS) _____ <i>Após etiqueta autocolante cistógrafo ou outro. Enviar tantas autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		Quadro B
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos 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 Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Anexo 2.6: Protocolos com que me deparei no período de estágio relativamente à preparação de citotóxicos injetáveis

Área	Diagnóstico	Protocolo	Constituintes do Protocolo
Quimioterapia	Neoplasia da mama	TRASTUZUMAB (MAMA ADJUVANTE 3/3 SEMANAS)	Trastuzumab
	Neoplasia da mama metastizada	CMF-MAMA	Ciclofosfamida Metotrexato Fluorouracilo
		DOCETAXEL/ CARBOPLATINA (AUC6) - MAMA	Docetaxel Carboplatina
	Neoplasia do reto	FOLFIRI Na	Irinotecano Levofolinato dissódico Fluorouracilo
	Neoplasia do reto metastizada	FOLFOX 4 Na	Oxaliplatina Levofolinato dissódico Fluorouracilo
		CETUXIMAB/ FOLFIRI Na	Cetuximab Irinotecano Levofolinato dissódico Fluorouracilo
		COLO-RECTAL 5FU+ISOVORIN+BEVACIZUMAB	Levofolinato dissódico Fluorouracilo Bevacizumab
	Neoplasia do Cólon	XELOX	Capecitabina Oxaliplatina
		FOLFOX 4 Na	Oxaliplatina Levofolinato dissódico Fluorouracilo
Neoplasia do Cólon Metastizada	FOLFOX 6 Na	Oxaliplatina Levofolinato dissódico Fluorouracilo	
Hematologia	Síndrome Mielodisplásico	AZACITIDINA 75 mg/m ²	Azacitidina
	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	VMP (1x/SEMANA)	Bortezomib Melfalano Prednisolona
		CYBORD	Bortezomib Ciclofosfamida
	Leucemia linfoide crónica, sem menção de remissão	R-COP 21 dias	Ciclofosfamida Vincristina Doxorrubicina Rituximab
	Linfoma não Hodgkin	R-CHOP 21 dias	Ciclofosfamida Vincristina Doxorrubicina Rituximab
Doença de Hodgkin	ABVD	Doxorrubicina Vinblastina Bleomicina Dacarbazina	
Urologia	Neoplasia da Bexiga	UROTÉLIO (GEMCITABINA + CISPLATINA 50 mg/m ²)	Gemcitabina Cisplatina
	Neoplasia de comportamento incerto da bexiga	MITOMICINA-C-UROLOGIA	Mitomicina
Pneumologia	Adenoma primitivo do pulmão	VINORELBINE ORAL	Vinorelbina
	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	VINORELBINE ORAL PEMETREXED	Vinorelbina Pemetrexedo
Reumatologia	Artrite Reumatóide	METOTREXATO	Metotrexato
Pediatria	Leucemia Linfoblástica Aguda	METOTREXATO	Metotrexato

Anexo 2.7: Cartão de Reconciliação



<p>MEDICAÇÃO QUE JÁ NÃO DEVE TOMAR:</p> <p>– Estrutura a medicação que já não toma ou que se encontra fora de validade na farmácia.</p> <p>– Em caso de dúvida contacte Centro Hospitalar Cova da Beira. Telefone: 275330000.</p> <p><small>Nome: JOAQUIM FARIAS REBEIRA Data de nascimento: 27/02/1958 Página: 1 de 2</small></p>	<p>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</p> <p>IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nome: JOAQUIM FARIAS REBEIRA - Procedido: 202328 - Data de nascimento: 1958-02-28 <p>IDENTIFICAÇÃO DO HOSPITAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serviço de Internamento: INT-SERV. ENDOCRINOLOGIA-COVIDA - Médico responsável: EUNICE MAGALHÃES - Médico de família: FÁTIMA CORREIA - Data da alta:  <p><small>Nome: JOAQUIM FARIAS REBEIRA Data de nascimento: 27/02/1958 Página: 1 de 2</small></p>
---	---

DESCRIÇÃO DO DIAGNÓSTICO: ASMA, COM EXACERBAÇÃO AGUDA

TABELA DE MEDICAÇÃO ATUALIZADA

Nome Genérico (DC)	Nome Comercial	Efeito/Objetivo Terapêutico	Dose/dose	Forma Farmacéutica	Horário de administração (horas)							Duração do Tratamento	Observações	
					Qd	Qd	Qd	Qd	Qd	Qd	Qd			Qd
Furosemida	Lasix Retard	Diurético (Tratamento de edemas e de hipertensão arterial)	60 mg	Cápsula de liberação prolongada	1									Não suspender sem orientação do médico.
Ácido acetilsalicílico	Tromaf 150 mg	Antiagregante plaquetário	150 mg	Cápsula de liberação modificada				1						Tomar após a refeição, com um copo de água.
Losartan	Coscar	Anti-hipertensor	50 mg	Comprimido revestido por película			1							Não suspender o tratamento, sem indicação médica, mesmo que não tenha sintomas. Tome com ou sem alimentos.
Glúcocida	Diamicon LM 30 mg (sublingual)	Antidiabético oral	30 mg	Comprimido de liberação modificada			1							Tomar os comprimidos imediatamente após a refeição com um copo de água. Deve sempre correr água a tomar dos comprimidos. Faça regularmente os testes de açúcar no sangue. Siga as instruções médicas relativas a hábitos alimentares.
Acetilcolina	Sandoz	Expectorante	600 mg	Comprimido efervescente							1			Deixar num copo de água. Use apenas copos de vidro ou plástico (não use barro ou metal). Pode originar um sabor desagradável.

Anexo 2.8: Impresso para a notificação de reações adversas a medicamentos

 GOVERNO DE PORTUGAL <small>SECRETARIA DE SAUDE</small>		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		 infarmed <small>Associação Nacional de Farmacovigilância</small>	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL	
A. Reação adversa a medicamento (RAM)					
Descrição	Data início ¹	Data fim	Duração RAM se < 1 dia		
	__/__/__	__/__/__	h	min	
	__/__/__	__/__/__	h	min	
	__/__/__	__/__/__	h	min	
	__/__/__	__/__/__	h	min	
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) ² grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave?					
<input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__		<input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)			
<input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco		<input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas			
<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento		<input type="checkbox"/> Outra ² (especifique em F.)			
Tratamento da reação adversa:					
B. Medicamento(s) suspeito(s)					
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início
#1					
#2					
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação ³ entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>					
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável					
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)					
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					
D. Doente					
Iniciais do nome _____		<input type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino	Peso ___ Kg	Altura ___ cm
Data de nascimento __/__/__		Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____			
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?					
<input type="checkbox"/> Cura		<input type="checkbox"/> Em recuperação	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação	<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação	
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas		<input type="checkbox"/> Desconhecida	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação		
E. Profissional de saúde					
Nome _____					
Profissão _____			Especialidade _____		
Local de trabalho _____					
Contactos ⁴ <input type="checkbox"/> Telefone/Telamóvel _____		<input type="checkbox"/> e-mail _____			
Data __/__/__		Assinatura _____			

01/2016/0000

01/2016