



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

***Dried Saliva Spot: uma nova ferramenta na
monitorização terapêutica de fármacos***
**Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação**

Joana Vieira Carvalho

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

Orientador: Mestre Tiago Alexandre Pires Rosado
Coorientador: Prof.^a Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba

Covilhã, setembro de 2017

Dedicatória

Aos meus pais e irmã.

Aos meus avós e padrinhos.

À minha afilhada.

Aos meus amigos.

A Deus.

Agradecimentos

Quero agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Tiago Alexandre Pires Rosado por toda a paciência, dedicação, ajuda e compreensão demonstradas durante o desenvolvimento da minha dissertação e à Prof.^a Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba por toda a confiança que depositou em mim e por toda a disponibilidade, empenho e compreensão.

Agradeço à equipa da Farmácia Holon Covilhã, em especial ao meu orientador de estágio Dr. Pedro Diamantino, por tudo o que me ensinaram, por toda a motivação, confiança, carinho e amizade. Foram, sem dúvida, um apoio constante. O meu obrigada também à equipa da Farmácia Diamantino que me acompanhou durante a minha visita.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar da Cova da Beira por toda a disponibilidade, atenção e auxílio. À Prof.^a Doutora Olímpia Fonseca por ter acompanhado pessoalmente todo o nosso desenvolvimento e por ter disponibilizado toda a ajuda necessária.

Às minhas colegas de laboratório, Cristiana Vaz, Mafalda Jesus, Margarida Prata, Rodrigo Ramos, Sara Malaca, Sofia Soares e Teresa Castro pela ajuda, companhia e amizade.

Agradeço, também, às minhas colegas de estágio, Ana Luísa Tomás, Mafalda Jesus, Mariana Tomás, Mariana Antunes e Patrícia Ramalho. Foram as minhas confidentes durante todo o estágio.

Aos meus amigos de longa e curta data, por estarem sempre comigo, nos bons e maus momentos, e por me apoiarem incondicionalmente durante os últimos 5 anos.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmã pela paciência e apoio durante todo o meu percurso académico. São as pessoas mais importantes para mim e o vosso amparo foi crucial para chegar até aqui. Muito obrigada.

Resumo

O relatório de estágio apresentado é constituído por três capítulos. O primeiro é dedicado ao estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Holon Covilhã sob a orientação do Dr. Pedro Diamantino. O segundo capítulo descreve o estágio curricular em Farmácia Hospitalar orientado pela Dr.^a Olímpia Fonseca e realizado no Hospital Pêro da Covilhã, que faz parte do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Em ambos os relatórios são abordados as atividades desenvolvidas, os conhecimentos adquiridos, as funções desempenhadas por cada colaborador e os aspetos legais relevantes de cada área.

O terceiro capítulo é referente à componente de investigação laboratorial, desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (. O presente trabalho, intitulado como “*Dried Saliva Spot: uma nova ferramenta na monitorização terapêutica de fármacos*”, descreve o desenvolvimento e validação de um método analítico para a determinação de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e do seu metabolito ativo utilizando cromatografia líquida (HPLC) acoplada a um detetor *diode array* (DAD). Foi comprovada a existência de correlação entre o plasma e o fluido oral para estes compostos, tornando esta matriz um ótimo meio de monitorização não invasivo.

Para a preparação da amostra, adaptaram-se dos dispositivos utilizados em *dried blood spot* para fluido oral, resultando em *dried saliva spot* (DSS). O procedimento de extração, previamente otimizado, consistiu em aplicar 50 µL de fluido oral em papel de filtro WhatmanTM 903 protein saver, e secar por 1 hora. A extração foi feita com 1 mL de metanol acidificado (pH=5,5) e 5 minutos de agitação. Posteriormente, a amostra foi centrifugada durante 15 minutos a 3500 rpm. O sobrenadante foi evaporado e reconstituído com 80 µL de fase móvel. Para a separação dos compostos utilizou-se uma coluna Zorbax Rapid Resolution HT de 4,6x150mm;1,8 µm e uma fase móvel constituída por 35% acetonitrilo e 65% de água:metanol:triethylamina (75,6%:24,2%:0,3%) A metodologia descrita foi validada segundo normas de validação internacionais sendo os parâmetros estudados a seletividade, linearidade, limites de quantificação e deteção, precisão, exatidão, recuperação, estabilidade e fator de diluição.

O procedimento foi linear para o intervalo de concentrações de 0,1 (limite inferior de quantificação - LLOQ) até 10 µg/mL, com coeficientes de determinação (R²) superiores a 0,99 para todos os analitos. Precisão intra-e interdia foram tipicamente inferiores a 15% para todos os analitos a todas as concentrações estudadas, enquanto a exatidão se situou dentro do intervalo de ±15%. As recuperações variaram entre 40,8 % e 60,9%. O método validado mostrou ser aplicável à análise de amostras reais, sendo então uma ferramenta vantajosa no âmbito de análises de toxicologia clínica e monitorização terapêutica.

Este é o primeiro método que utiliza DSS para determinação de fármacos anticonvulsivos, demonstrando ótimas perspectivas para o uso rotineiro em laboratório pela sua rápida e fácil aplicação, para além das vantagens inerentes ao uso de fluido oral enquanto amostra.

Palavras-chave

Dried saliva spots; Antiepiléticos; HPLC-DAD; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

This report for the degree on master in pharmaceutical sciences is divided into three chapters. The first chapter reports the community pharmacy internship, developed at Farmácia Holon Covilhã and under the supervision of Dr. Pedro Diamantino. The second chapter describes the hospital pharmacy internship, that was made under Dr. Olímpia Fonseca supervision at Hospital f Pêro da Covilhã, that is part of Centro Hospitalar da Cova da Beira. In both reports are mentioned the activities developed, the acquired knowledge, the responsibilities of each employee and the relevant legal aspect of each area.

The third chapter approaches the laboratorial investigation component, developed at the Health Sciences Research Center from University of Beira Interior. This work, titled as “Dried Saliva Spot: a new tool in Therapeutic Drug Monitoring”, describes the development and validation of an analytic method for determination of phenytoin, phenobarbital, carbamazepine and its active metabolite using liquid chromatography (HPLC) coupled with a diode array detector (DAD). Correlation between plasma and oral fluid for these compounds has been previously reported, for this reason this matrix becomes an excellent specimen to drug monitoring.

For the sample preparation, it was used the filter paper cards for blood (Dried blood spot - DBS). However, these were used with oral fluid samples, resulting in dried saliva spot (DSS). The extraction procedure, previously optimized, consisted in applying 50 μ L of oral fluid in filter paper WhatmanTM 903 protein saver, dried for 1 hour. The extraction was made with 1 mL of acidified methanol (pH=5.5) and 5 minutes agitation. After that, the extract was centrifuged during 15 minutes at 3500 rpm. The supernatant was evaporated and reconstituted with 80 μ L of mobile phase.

For the compound separation it was used a Rapid Resolution HT column of 4.6x150mm;1.8 μ m and a mobile phase constituted by 35% acetonitrile and 65% of water:methanol:triethylamine (75.6%:24.2%:0.3%) The described method was validated according to international criteria. The parameters evaluated were, selectivity, linearity, limits of quantitation and detection, precision, accuracy, recoveries, stability and dilution integrity

The method shown to be linear between 0.1 (Lower limit of quantitation- LLOQ) and 10 μ g/mL, with determination coefficients (R^2) higher than 0.99 for all compounds. Intraday and interday precision were typically lower than 15% for all studied concentrations. The accuracy was with \pm 15%. The recoveries ranged from 40.8 to 60.9 %. The validated methodology was successfully applied to authentic samples, proving to be a powerful tool for analysis in clinical toxicology and therapeutic drug monitoring.

The described method is the first to use DSS for the determination of antiepileptic drugs, revealing itself as an excellent alternative to conventional methods for routine, due to the fast and user-friendly procedure with the use of a non-invasive sample.

Keywords

Dried Saliva Spots; Antiepileptic drugs; HPLC-DAD; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. Introdução	1
2. Farmácias Holon	1
3. Caracterização Geral das farmácias	2
3.1 Espaço físico e equipamentos	2
3.2 Google drive e Site Holon	3
3.3 Produtos Holon	4
4. Gestão	4
4.1 Gestão de Recursos Humanos	4
4.2 Escolha de fornecedores	6
4.3 Preço de produtos e Margens de Comercialização	7
5. Marketing e Comunicação	7
6. Aprovisionamento e Armazenamento	8
6.1 Elaboração de encomendas	8
6.2 Aquisição de encomendas	9
6.3 Faturação	10
6.4 Devolução de produtos	10
6.5 Armazenamento	11
7. Receitas	12
7.1 Tipos	12
7.2 Comparticipação	13
7.3 Receituário	14
7.4 Psicotrópicos e Estupefacientes	16
8. Qualidade	16
8.1 Auditorias e Certificação	16
8.2 Sistema de cores	17
8.3 Controlo das Validades e Stocks dos Produtos	18
8.4 Controlo de Temperatura e Humidade	18
8.5 Eliminação de resíduos e ValorMed	19
9. Serviços Holon	19
9.1 Check Saúde	20

9.2	Administração de medicação _____	21
9.3	Serviço de Nutrição _____	21
9.4	Serviço de Podologia _____	22
9.5	Serviço de Pé Diabético _____	22
9.6	Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM) _____	23
9.7	Serviço de Dermofarmácia _____	24
9.8	Seguimento Farmacoterapêutico _____	25
10.	Projetos: Intervenção na Comunidade _____	25
11.	Medicamentos manipulados _____	26
12.	Atendimento ao Público _____	27
13.	Formações _____	30
13.1	Formação Caudalie _____	30
13.2	Formação Pierre Fabre _____	30
14.	Reuniões de Equipa _____	30
	Conclusões _____	31
	Bibliografia _____	32
	Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar _____	35
1.	Introdução _____	35
2.	Espaço Físico _____	35
3.	Setor de Aquisição e Logística _____	36
3.1.	Seleção de medicamentos e elaboração de encomendas _____	37
3.2.	Receção e conferência de encomendas _____	38
3.3.	Armazenamento _____	38
3.4.	Distribuição e Reposição de Stocks _____	39
3.4.1.	Reposição por níveis _____	39
3.4.1.1.	Distribuição Tradicional ou Clássica _____	40
3.4.1.2.	Carros de Reposição _____	40
3.4.2.	Reposição Semi-automática - Pyxis _____	41
3.5.	Controlo de stock e validade no Setor de Aquisição de Logística _____	42
4.	Setor de Dose Unitária _____	43
4.1.	Distribuição em Dose Individual Diária _____	43
4.2.	Prescrição _____	44
4.3.	Pedidos Urgentes _____	45

4.4.	Sistema semi-automático - Kardex _____	45
4.5.	Controlo de stock e validade no Setor de Dose Unitária _____	46
5.	Setor de Ambulatório _____	46
5.1.	Distribuição em ambulatório _____	46
5.2.	Prescrição _____	47
5.3.	Dispensa _____	48
5.4.	Medicamentos Biológicos _____	49
5.5.	Circuitos especiais _____	50
5.5.1.	Medicamentos hemoderivados _____	50
5.5.2.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos _____	50
5.6.	Reconciliação Terapêutica _____	51
5.7.	Seguimento do Doente _____	52
5.8.	Controlo de stock e validade no Setor de Ambulatório _____	52
6.	Setor de Farmacotecnia _____	52
6.1.	Preparação de Manipulados Estéreis _____	53
6.1.1.	Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos _____	54
6.1.2.	Preparação de Nutrição Parentérica ou de outro tipo de preparações estéreis _____	56
6.2.	Preparação de Formulas Magistrais _____	57
6.3.	Produção de Água Purificada _____	59
6.4.	Reembalagem e Fast Dispensing System _____	60
6.5.	Controlo de stock e validade no Setor de Farmacotecnia _____	61
7.	Informação Ativa e Passiva _____	62
8.	Qualidade, certificação e acreditação _____	62
9.	Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica _____	63
9.1.	Farmacovigilância Ativa e Passiva _____	63
9.2.	Monitorização Farmacocinética _____	64
9.3.	Farmácia Clínica _____	66
10.	Setor de Ensaio Clínicos _____	66
	Conclusões _____	68
	Bibliografia _____	69
	 Capítulo 3 - <i>Dried Saliva Spot</i>: uma nova ferramenta na monitorização terapêutica de fármacos _____	 73

1.	Introdução	73
1.1.	Dried Saliva Spot (DSS)	73
1.2.	Fluido oral	74
1.3.	Monitorização terapêutica de fármacos	75
1.4.	Epilepsia	76
1.4.1.	Classificação	76
1.5.	Fármacos antiepiléticos	78
1.5.1.	Carbamazepina	79
1.5.1.1.	Mecanismo de ação	80
1.5.1.2.	Vias de administração e dosagens	80
1.5.1.3.	Farmacocinética	81
1.5.1.4.	Farmacodinâmica	82
1.5.1.5.	Efeitos adversos	82
1.5.2.	Fenitoína	82
1.5.2.1.	Mecanismo de ação	83
1.5.2.2.	Vias de administração e dosagens	83
1.5.2.3.	Farmacocinética	83
1.5.2.4.	Farmacodinâmica	84
1.5.2.5.	Efeitos adversos	84
1.5.3.	Fenobarbital	84
1.5.3.1.	Mecanismo de ação	85
1.5.3.2.	Vias de administração e dosagens	85
1.5.3.3.	Farmacocinética	86
1.5.3.4.	Farmacodinâmica	86
1.5.3.5.	Efeitos adversos	86
2.	Justificação do tema e objetivos	87
3.	Parte experimental	87
3.1.	Materiais e métodos	87
3.1.1.	Material e instrumentação	87
3.1.2.	Sistema cromatográfico e de deteção	88
3.2.	Padrões analíticos e outros reagentes	88
3.3.	Preparação de soluções	88
3.3.1.	Soluções Padrão	88
3.3.2.	Outras soluções padrão	89
3.4.	Matriz biológica	89
3.5.	Condições cromatográficas	90

3.6.	Preparação da amostra _____	90
3.7.	Padrão interno _____	90
3.8.	Procedimento de extração _____	91
4.	Resultados e discussão _____	91
4.1.	Identificação dos analitos _____	91
4.2.	Otimização do método _____	92
4.2.1.	Otimização do método cromatográfico _____	92
4.2.2.	Otimização do método extrativo _____	93
4.2.2.1.	Avaliação do solvente _____	93
4.2.2.2.	Avaliação do volume de solvente _____	94
4.2.2.3.	Avaliação do tempo de extração _____	95
4.2.2.4.	Avaliação do tempo de secagem _____	95
4.3.	Validação _____	96
4.3.1.	Seletividade _____	96
4.3.2.	Linearidade e curva de calibração _____	97
4.3.3.	Limites de deteção (LOD) e quantificação (LLOQ) _____	99
4.3.4.	Precisão e exatidão _____	100
4.3.5.	Recuperação _____	103
4.3.6.	Estabilidade _____	104
4.3.6.1.	Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação _____	105
4.3.6.2.	Estabilidade a curto prazo a temperatura ambiente _____	105
4.3.6.3.	Estabilidade a longo prazo a temperatura ambiente _____	106
4.3.7.	Fator de diluição _____	107
4.3.8.	Aplicação do método em amostras reais _____	107
	Considerações finais _____	109
	Bibliografia _____	110
	 ANEXOS _____	 115
	Anexo 1. Planta da FHC _____	115
	Anexo 2. Organograma da FHC _____	116
	Anexo 3. Modelos de Prescrições - Receita Manual, Receita Eletrónica e Receita Veterinária, respetivamente. _____	116
	Anexo 4. Tabelas das plantas, substâncias e preparações sujeitas a controlo artigos 2.º e 3.º do Decreto-Lei n.º 15/93 _____	119
	Anexo 5. Fotografias da tabela terapêutica, das gavetas e carrinhos de distribuição de medicação individualizada utilizados no Lar da Santa Casa da	

Misericórdia da Covilhã _____	128
Anexo 6. Tabela para cálculo do preço de venda de medicamentos manipulados do FGP _____	129
Anexo 7. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos (Portaria n.º 981/98, de 8 de junho) _____	130
Anexo 8. Registo de medicamentos derivados de plasma (Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro) _____	131
Anexo 9. Protocolos prescritos e que passaram pelo Setor de Farmacotecnia entre 26/04/2017 e 05/05/2017 _____	133
Anexo 10. Ficha de Notificação para utilizadores de Dispositivos Médicos - Sistema Nacional De Vigilância De Dispositivos Médicos _____	138
Anexo 11. Bolsas de Nutrição Parentéricas disponíveis no CHCB _____	140
Anexo 12. Publicações e Posters _____	141

Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismo de ação dos antiepiléticos através da promoção do estado inativado dos canais de sódio. _____	78
Figura 2. Mecanismo de ação dos antiepiléticos através da ativação dos recetores GABAA ou por promoção da libertação/redução do metabolismo do neurotransmissor GABA. _____	79
Figura 3. Mecanismo de ação dos antiepiléticos através da inativação dos canais de cálcio. _____	79
Figura 4. Estrutura química da carbamazepina (CBZ) e da epoxicarbamazepina (CBZ-E). _____	80
Figura 5. Metabolismo da carbamazepina (CBZ). _____	81
Figura 6. Estrutura química da fenitoína (FNT). _____	82
Figura 7. Estrutura química do fenobarbital (FNB). _____	85
Figura 8. Fluxograma do procedimento de extração. _____	91
Figura 9. Cromatograma relativo aos padrões dos analitos em estudo e padrão interno (KTP) a 15 µg/mL. _____	92
Figura 10. Análise comparativa entre as Áreas Absolutas dos diferentes solventes de extração para cada analito. _____	94
Figura 11. Análise comparativa entre a eficiência de diferentes volumes do solvente de extração. _____	94
Figura 12. Análise comparativa entre a eficiência de diferentes tempos de extração. _____	95
Figura 13. Análise comparativa entre a eficiência de diferentes tempos de secagem das manchas. _____	95
Figura 14. Comparação de um cromatograma de uma amostra com os analitos de estudo à concentração de 0,1 µg/mL e padrão interno com o de uma amostra branca. _____	97
Figura 15. Esquema representativo do método utilizado para o estudo da recuperação dos analitos na matriz biológica. _____	104
Figura 156. Cromatograma da amostra real 1. É visível, por esta ordem, a frente de solvente, o pico do padrão interno (KTP) e o pico do Fenobarbital (3,49 µg/mL) _____	108

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resumo dos documentos a enviar para cada sistema de compartilhamento. _____	15
Tabela 2. Classificação da epilepsia e das crises convulsivas. _____	77
Tabela 3. Propriedade físico-químicas da carbamazepina (CBZ). _____	80
Tabela 4. Principais características físico-químicas da fenitoína (FNT). _____	83
Tabela 5. Principais características físico-químicas do fenobarbital (FNB). _____	85
Tabela 6. Tempos de retenção dos analitos e do padrão interno com as condições cromatográficas finais. _____	92
Tabela 7. Fases Móveis e comprimentos de onda analisados para otimização do método cromatográfico. _____	93
Tabela 8. Dados relativos à linearidade de cada antiepilético em estudado (n=5). _____	99
Tabela 9. LOD e LLOQ descritos na literatura sobre antiepiléticos. _____	100
Tabela 10. Resultados relativos à exatidão e precisão intradia. _____	101
Tabela 11. Resultados relativos à exatidão e precisão interdia. _____	102
Tabela 12. Resultados relativos à precisão intermedia e exatidão. _____	103
Tabela 13. Percentagem de recuperação de cada um dos compostos em estudo (n=3). _____	104
Tabela 14. Resultados da estabilidade após três ciclos de congelamento/descongelamento. _____	105
Tabela 15. Resultados relativos à estabilidade a curto prazo. _____	106
Tabela 16. Resultados relativos à estabilidade a longo prazo. _____	107
Tabela 17. Listagem de compostos identificados nas amostras reais e respetiva quantificação. _____	108

Lista de Acrónimos

5-FU	Fluoruracilo
ACN	Acetonitrilo
AH	Alliance Healthcare
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AUC	Área sob a curva (do inglês- <i>Area Under the Curve</i>)
BI	Bilhete de Identidade
BIAS	Erro Médio Relativo
BO	Bloco Operatório
CBZ	Carbamazepina
CBZ-E	Epoxicarbamazepina ou 10,11-Epoxido Carbamazepina
CC	Cartão de Cidadão
CDM	Código do Dispositivo Médico
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNPEM	Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamento
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CTT	Correios de Portugal
CV	Coefficiente de Variação
DAD	Detetor de fotodiodos (do inglês - <i>Diode Array Detector</i>)
DBS	<i>Dried Blood Spot</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DMS	<i>Dried Matrix Spot</i>
DSS	<i>Dried Saliva Spot</i>
EC	Ensaio Clínicos
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMIT	Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
FD	Farmácia Diamantino
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FH	Farmácias Holon
FHC	Farmácia Holon Covilhã
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FNB	Fenobarbital
FNT	Fenitoína
FP	Farmácia Pedroso
GABA	Ácido γ -Aminobutírico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPC	Hospital Pêro da Covilhã
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Pressão
IgA	Imunoglobulina A
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>

IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
IPTB	Índice de Pressão Tornozelo-Braço
IV	Intravenoso
IVA	imposto sobre o valor acrescentado
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
JCI	<i>Joint Comission International</i>
KTP	Ketoprofeno
LE	Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo
LOD	Limite de Detecção
LLOQ	Limite inferior de Quantificação
MeOH	Metanol
MEP	Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MH	Medicamento Hemoderivado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSDS	Material Safety Data Sheet
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OCP	OCP Portugal
PIM	Preparação Individualizada de Medicamentos
PKS	<i>Pharmacokinetics System</i>
PSA	Antigénio específico da próstata
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QC	<i>Quality Control Sample</i>
SA	Setor de Ambulatório
SAL	Setor de Aquisição e Logística
SDU	Setor de Dose Unitária
SF	Setor de Farmacotecnia
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SMPC	Sistema Modular de Preparação de Citotóxicos
SMPNP	Sistema Modular de Preparação de Nutrição Parentérica
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SPR	Sistema de Preços de Referência
RE	Receita Especial
RIA	Radioimunoensaio
RMC	Responsável de Marketing e Comunicação
TDM	Monitorização terapêutica de fármacos (do inglês - <i>Therapeutic Drug Monitoring</i>)
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TEA	Trietilamina
TF	Técnico de Farmácia
UCA	Unidade de Cirurgia em Ambulatório
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados

UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UG	Urgência Geral
UO	Urgência Obstétrica
UP	Urgência Pediátrica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1 - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Os farmacêuticos (ou boticários, como eram chamados) existem em Portugal desde 1449. Desde essa altura, as suas funções têm estado em constante adaptação, centrando-se cada vez mais nas necessidades do cidadão. Da mesma forma, também as farmácias se foram adaptando, focando-se cada vez mais no serviço à comunidade. Sendo a farmacoterapia a principal diferença entre a classe farmacêutica e outros profissionais de saúde, a promoção do uso racional do medicamento continua a ser uma das principais funções do farmacêutico. Atualmente, estão-lhe atribuídas outras responsabilidades, como a revisão da medicação, a promoção da utilização de medicamentos genéricos, a orientação para a correta utilização de dispositivos médicos, a promoção da adesão à terapêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico, que se baseia na gestão e otimização medicamentosa de forma a alcançar objetivos terapêuticos, identificar ou prevenir problemas relacionados com a medicação. [1]

O meu estágio decorreu entre 23 de janeiro e 7 de abril de 2017 na Farmácia Holon Covilhã (FHC), com 436 horas no total, sob a orientação do Dr. Pedro Diamantino. Tive a oportunidade de ver o funcionamento da Farmácia Diamantino (FD) e da Farmácia Pedroso (FP), também associadas à rede das Farmácias Holon (FH) e com proprietários comuns à FHC. A FHC é muito dinâmica e ativa, dando-me oportunidade de explorar as mais diversas áreas de trabalho e responsabilidade de um farmacêutico na farmácia comunitária.

O presente relatório está essencialmente organizado pelas áreas principais que me foram apresentadas ao longo do estágio e aborda maioritariamente a minha experiência na FHC, sendo feitas referências à FP ou FD sempre que oportuno.

2. Farmácias Holon

O Grupo Holon, criado em 2006, é um grupo moderno, profissional e completo, constituído por um conjunto de farmácias a nível nacional que partilham a mesma apresentação, a mesma marca e os mesmos objetivos. [2, 3] Já fazem parte deste grupo mais 400 Farmácias a nível nacional e o número continua a crescer. São

farmácias independentes, mas com foco na otimização da prestação de serviços e aconselhamento ao utente. [2]

O atendimento nas FH é feito com excelência, rigor e personalização, conseguido pela formação constante dos seus colaboradores nas mais diversas áreas científicas e valoriza a boa disposição, a cumplicidade e o espírito aberto de todos os colaboradores. [2] Para além disso, dispõe de um portefólio de produtos e serviços especializados que tentam responder às necessidades dos utentes.

3. Caracterização Geral das farmácias

As FHC, FP e FD estão integradas no grupo das FH. A FP situa-se perto da Câmara Municipal da Covilhã e está aberta das 8h-20h, todos os dias do ano. Os utentes são maioritariamente idosos e frequentes. A FHC está localizada numa avenida muito movimentada junto ao Hospital Pêro da Covilhã, que é o principal elemento do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), pelo que a população é mais variada e apressada. O horário de funcionamento é das 8h-24h, todos os dias do ano. A FD está aberta de segunda a sexta das 8h30-20h e ao sábado das 9h-13h. Está localizada no centro da cidade do Fundão, também junto ao hospital, tendo uma grande heterogeneidade de utentes.

O acesso por parte de portadores de deficiência é garantido, bem como a correta identificação da farmácia, diretor técnico, horários de funcionamento e calendarização das farmácias de serviço. [4]

As três farmácias partilham um programa de fidelização que permite aos utentes acumular valor e aceder a algumas promoções e ações exclusivas.

3.1 Espaço físico e equipamentos

Exteriormente, as três farmácias estão devidamente identificadas e apresentam as informações acerca do horário, diretor técnico, preços dos serviços, informação da existência de livro de reclamações, farmácias em regime de disponibilidade/serviço permanente visíveis, sinaléticas respeitantes à videovigilância, extintores ou planos de evacuação, respeitando os pontos do Artigo nº 28 do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto. [3-5]

Tal como legislado nos pontos 1 e 2 do Artigo nº 9, do Decreto-Lei acima mencionado, as farmácias dispõem de sala de atendimento ao público, armazém, laboratório e instalações sanitárias, garantindo a segurança, conservação e preparação de

medicamentos e a comodidade, privacidade e fácil acesso por parte dos utentes e colaboradores.[4]

Na FHC o espaço de atendimento ao público é maior que nas restantes, possui ainda 4 gabinetes para prestação de serviços e intervenção farmacêutica, um escritório, vestiários, casas de banho para colaboradores e para utentes, um laboratório, um espaço para formações e palestras e uma pequena zona de copa. As áreas de cada divisão estão de acordo com as legisladadas nos pontos 1 e 2 do Artigo nº2, do Anexo da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho. (Ver Anexo 1)[6] Toda a higiene e limpeza das diferentes áreas é assegurada diariamente. Os balcões de atendimento ao público são individualizados, garantindo a privacidade e diferenciação do atendimento. Existe em cada farmácia, pelo menos, um balcão de atendimento sentado que permite um maior conforto ao utente durante o atendimento, especialmente se tiver dificuldades motoras ou respiratórias (Ver Níveis de Atendimento em 12. Atendimento ao Público).[7]

A FHC e a FD dispõem de um robô nas suas instalações, facilitando a gestão e armazenamento dos medicamentos. Este equipamento permite um atendimento mais personalizado, aumentando a confiança do utente no profissional de saúde. O robô da FHC tem 5 portas de saída de medicamentos, três para os balcões em pé, uma para o balcão sentado e uma saída de emergência com prioridade sobre as restantes.

As farmácias possuem câmaras de vigilância, extintores e outros meios de proteção dos utentes, colaboradores e medicamentos.[5]

O laboratório da FHC apenas é usado para Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM), sendo todos os manipulados para as três farmácias preparados na FD. O laboratório é ventilado e iluminado, tendo controlo de temperatura e de humidade e superfícies de fácil limpeza e está equipado com todo o equipamento de laboratório obrigatório. Contém toda a bibliografia necessária ao esclarecimento de qualquer tipo de dúvidas: Farmacopeia Portuguesa, Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português, manuais de antibioterapia, dermofarmácia, farmacognosia, direito, entre outros.[4, 5]

A farmácia encontra-se equipada com o necessário para responder a potenciais situações de urgência.

3.2 Google drive e Site Holon

Cada colaborador tem um e-mail Holon com conta individual que lhe dá acesso às diferentes áreas do Google Drive e do site das FH.

Através do Google Drive Geral todas as FH e os seus colaboradores têm acesso aos documentos comuns, como Manuais de Qualidade e Atendimento, programas de auditorias, objetivos da qualidade, lista de fornecedores, entre outros.

Existe ainda uma parte da Google Drive de acesso limitado aos colaboradores da farmácia, onde se podem encontrar algumas informações como a verificação de receituário, registo interno de Não Conformidades, formações, registo de limpeza, registo de colaboradores, certificado de formação interna, objetivos da qualidade ou atas de reuniões.

3.3 Produtos Holon

As FH possuem uma vasta gama de produtos da própria marca. Os produtos incluem suplementos alimentares, produtos de penso e reparação cutânea, produtos de emagrecimento, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de cuidado para bebé, dermocosmética, higiene oral e limpeza oftálmica. As fichas técnicas de cada produto estão disponíveis para cada colaborador no Portal Holon, permitindo o aconselhamento adequado de cada produto e o fornecimento de informações corretas aos utentes acerca dos mesmos.

Estes produtos são muito vantajosos, não só pela exclusividade e rentabilidade, mas principalmente para os utentes pela grande qualidade apresentada e baixos preços de venda ao público (PVP), comparativamente a outros produtos equivalentes.

4. Gestão

4.1 Gestão de Recursos Humanos

Uma gestão correta de recursos humanos é baseada nas capacidades de cada colaborador, responsabilizando-os por áreas específicas da farmácia. Desta forma, há uma melhor distribuição de funções, tornando cada um mais produtivo se as suas capacidades forem bem direcionadas. Para além disso, o aumento das responsabilidades transmite uma maior sensação de confiança e impulsiona a aprofundar o conhecimento nas áreas respetivas.

Numa FH, as responsabilidades de todos os colaboradores devem estar definidas de forma clara para que possam ser desempenhadas com o máximo de qualidade possível, especialmente as atividades exclusivas farmacêuticas, como o contacto com outros profissionais de saúde, o controlo de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), a cedência de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico, a gestão e formação dos colaboradores, a gestão de reclamações e o contacto com centros de informação de medicamentos.

Na FHC, cada colaborador é especial, tem uma função e são-lhe dados todas as informações e materiais necessários para poder desenvolver e cumprir os seus objetivos. Qualquer colaborador novo que seja integrado na equipa tem acesso ao Site Holon e à Google Drive, dando-lhe acesso à documentação necessária para a realização da sua função da melhor maneira.

No Anexo 2 apresento o organograma da FHC quando iniciei o meu estágio. Contudo, ao longo dos meses, este foi sofrendo algumas alterações.

Os gerentes da FHC são o Pedro Diamantino, o José Diamantino e o Pedro Afonso. A parte de gestão de recursos humanos é da responsabilidade do Pedro Diamantino e da Rita Cruz. A organização e delegação de tarefas bem como a contratação de colaboradores são algumas das suas responsabilidades, bem como a negociação com fornecedores.

Os sistemas de qualidade e de faturação ao Jacinto Campos, o Diretor Técnico da FHC, e à Andreia Gaspar, Farmacêutica Substituta. Tudo o que engloba a garantia de qualidade, como a monitorização de temperaturas, Valormed, auditorias internas e externas, acreditação, entre outros, está à sua responsabilidade. O Jacinto Campos está ainda responsável pelas encomendas de produtos ortopédicos e, como Diretor Técnico, é o responsável pelas ações farmacêuticas na farmácia, por garantir o cumprimento dos direitos e deveres farmacêuticos legislados ao longo do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, a higiene e segurança da farmácia e o correto aprovisionamento dos medicamentos, promover o uso correto dos medicamentos por parte dos utentes, bem como pela dispensa de MSRM sem receita apenas em casos devidamente justificados.[4] É também ele o responsável pela preparação e emissão das listas de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes da FHC.[5]

A área de Marketing e Comunicação estava, inicialmente, ao encargo da Ana Oliveira e do Pedro Afonso e posteriormente passou a fazer parte das funções da Mafalda Silva, que se veio juntar à equipa. As suas funções passavam pela adaptação dos objetivos de venda das FH às necessidades da FHC, organizar o espaço da farmácia e decidir a melhor maneira de promover os produtos e as promoções associadas. O Pedro Afonso é responsável pelas negociações com fornecedores de produtos de dermocosmética e dermofarmácia, pois também se encarrega de fazer consultas de aconselhamento e avaliação dermatológicas e capilares.

O Eugénio Gonçalves é o técnico de farmácia responsável por fazer e rececionar encomendas, não excluindo a possibilidade de estas funções serem executadas por outros funcionários da farmácia, e controlar de validades dos medicamentos de forma

regular. Juntamente com a Ana Oliveira, estavam encarregues das encomendas dos produtos Holon, da área das compras e logística.

A Sara Meirinho e a Andreia Gaspar estavam encarregues da Consulta farmacêutica e dos Projetos e Serviços. Entretanto a Andreia deixou de fazer parte da equipa, pelo que as suas funções passaram a ser desempenhadas pela Joana Ferreira (membro recente da FHC). Atualmente, a Sara e a Joana trabalham em conjunto na organização e elaboração dos PIMs, no contacto com os prestadores dos serviços Holon, informação da equipa acerca dos serviços a realizar, marcação e confirmação de consultas, rastreios, divulgação de serviços com os utentes e na realização de consultas de cessação tabágica, seguimento farmacoterapêutico, consulta do viajante, etc.

A Madalena Duarte está em estágio profissional e, por isso, não está responsável por nenhuma área específica. Assim acompanha todos os desenvolvimentos e ações de cada área para ter acesso a uma formação integral. Recentemente, começou a colaborar com o Jacinto no controlo de qualidade após a saída da Andreia Gaspar da FHC.

A área do Atendimento Holon está ao encargo do Jacinto Campos e da Sara Meirinho e todos os colaboradores devem proceder à dupla conferência diária de receituário.

4.2 Escolha de fornecedores

A escolha de fornecedores para uma farmácia está dependente de vários fatores que possam influenciar a qualidade do serviço prestado na farmácia, sendo por isso ponderada de forma criteriosa.

O nível de serviço é um ponto importante na escolha de um fornecedor em detrimento de outro, correspondendo ao quociente entre número de produtos fornecidos e encomendados. Para além disso, outros pontos importantes na escolha de um fornecedor estão relacionados com o portefólio de produtos disponíveis, os respetivos preços e descontos aplicados e a qualidade do serviço. A qualidade do serviço é avaliada de acordo com a frequência de problemas, a capacidade e rapidez de resolução dos mesmos, o horário das entregas e o cumprimento do mesmo, tentando garantir a supressão das necessidades da farmácia e, acima de tudo, a satisfação dos utentes.

A escolha das marcas e produtos de marca a promover nas farmácias também é influenciada pelas promoções oferecidas aos clientes, pelos descontos e pelas formações que fornecem às farmácias.

Como nunca tive nenhuma formação nesta área, ter uma noção dos fatores que levam à escolha de fornecedores de uma farmácia é uma mais-valia.

4.3 Preço de produtos e Margens de Comercialização

O Preço de Venda ao Público (PVP) é composto pelo Preço de Venda ao Armazenista (PVA), pela margem de distribuição do retalhista e do distribuidor grossista, pela taxa aplicada sobre a comercialização do medicamento e pelo IVA, tal como apresentado no Artigo 9º do Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho.[8]

Contudo, existem certas regras a ter em conta ao atribuir o PVP a um medicamento, de acordo com o legislado no Artigo nº10 do Decreto-Lei acima apresentado. Os PVPs determinados para medicamentos, formas farmacêuticas ou dosagens que ainda não foram comercializados em Portugal não podem ser superiores à média dos PVAs em vigor para o mesmo medicamento, especialidade farmacêutica idêntica ou essencialmente similar nos países utilizados como referência. Para medicamentos genéricos, o PVP é determinado através de percentagem relativamente ao PVP do medicamento de referência português. [8]

Em relação aos países de referência, estes são países da União Europeia escolhidos anualmente pelo Governo tendo em conta a sua semelhança com Portugal ao nível de produto interno bruto *per capita*, poder de compra ou nível de preços mais baixos.[8] No ano de 2017, de acordo com a Portaria 290-B/2016, de 15 de novembro, os países de referência para a atribuição de PVPs são a Espanha, a Itália e a França.[9]

5. Marketing e Comunicação

As FH têm diversas estratégias para comunicar com os utentes, começando pela infra-estrutura e pela uniformização das batas e passando pela Revista H, Holon TV, folhetos informativos, MUPIs, Facebook Holon e os produtos de merchandising. É importante a implementação correta destas estratégias de forma a contribuir para a construção da marca FH. Assim, existe um responsável por este departamento, Responsável de Marketing e Comunicação (RMC), a controlar o cumprimento e adaptação destas diretrizes de acordo com as necessidades da farmácia. No Portal das farmácias Holon existem suportes que ajudam no planeamento e implementação da comunicação.[3]

6. Aprovisionamento e Armazenamento

6.1 Elaboração de encomendas

As encomendas podem ser feitas aos fornecedores de diferentes maneiras tendo em conta o objetivo ou urgência dos pedidos.

As Encomendas de Reforço podem ser feitas quando se quer pedir uma grande quantidade de medicamentos de uma só vez ou quando os medicamentos a encomendar têm um preço mais elevado (também pouco utilizado na FHC).

As Encomendas Diárias são feitas, tal como o nome indica, diariamente tendo em conta a quantidade mínima e máxima de cada produto e o stock existente na farmácia. As quantidades mínimas e máximas são previamente definidas no Sifarma 2000, tendo em conta o tipo de medicamento e a frequência da sua saída na farmácia, podendo ser adaptado para produtos com maior dependência sazonal. Este tipo de encomendas é dos mais frequentemente utilizados na FHC. Quando a proposta de encomenda para um determinado fornecedor é iniciada, são atribuídos, instantaneamente, os produtos e quantidades recomendadas para manter o stock dentro do pré-determinado. Contudo, as quantidades ou produtos a encomendar também podem ser alterados durante a elaboração da encomenda caso a venda daquele produto esteja a ser superior ao previsto ou se apresenta algum tipo de desconto ou condição noutra fornecedor.

Caso, durante um atendimento, seja pedido um produto ou medicamento que não esteja disponível na farmácia, o farmacêutico pode optar por fazer uma encomenda instantânea, conseguindo informar o utente da data e hora previstas para a chegada do mesmo. Neste caso, é feita uma reserva do produto em nome do utente, com contacto associado, que será visível no Sifarma 2000 no momento da receção do mesmo.

Encomendas telefónicas são feitas, principalmente, para tentar obter produtos rateados. É uma forma de negociação com os fornecedores por produtos que não se conseguem obter facilmente através de encomendas diárias ou uma maneira de obter produtos por medida ou com características específicas para cada utente.

No início de cada mês, fazem-se grandes encomendas de produtos para o mês seguinte. Produtos que, normalmente, têm muita saída e que são conseguidos a preços mais baixos se forem encomendados em maior quantidade.

Dos vários tipos de encomendas, tive oportunidade de realizar várias encomendas instantâneas, associadas a reservas pagas e não pagas, e telefónicas, principalmente de produtos ortopédicos encomendados por medida. Também auxiliei na elaboração das encomendas diárias.

Os principais fornecedores da FHC são a Alliance Healthcare (AH) e a OCP Portugal (OCP) para os quais são feitas, respetivamente, três e duas encomendas diárias. No caso da OCP, a elaboração de encomendas para produtos em falta é feita através do Gadget OCP que também disponibiliza informações relativas ao stock e às condições dos produtos.

Existem, ainda, outros fornecedores para produtos mais específicos, em que as encomendas são feitas maioritariamente por telefone ou através de encomendas manuais.

6.2 Aquisição de encomendas

Utilizando o suporte informático disponível, tive a oportunidade de rececionar vários tipos de encomendas que, tendo em conta a maneira como foram elaboradas, podem ter processos de aquisição diferentes.

Normalmente, quando são feitas encomendas instantâneas, a AH envia uma fatura em que engloba a encomenda diária às encomendas instantâneas feitas após a última distribuição. Assim, para a correta receção da encomenda, associam-se os números das várias encomendas faturadas.

Produtos destinados a acondicionamento no frigorífico normalmente vêm em caixas térmicas diferenciadas das restantes: azuis (OCP) ou verdes com tampa azul (AH), podendo também ser acondicionados em sacos térmicos. A sua entrada no sistema deve ser o mais rápida possível de forma a garantir que são acondicionados no frigorífico rapidamente.

Durante a receção das encomendas, deve-se garantir que os produtos rececionados se encontram nas condições de qualidade e segurança necessários, ou seja, as condições da embalagem, sem derrames, data de validade, preço na embalagem correto, etc.[5]

À medida que os produtos vão sendo inseridos no sistema, comparam-se as datas de validade com as que são apresentadas, de forma a garantir que a validade mais curta é a que fica registada informaticamente para facilitar a gestão dos produtos. Após o registo de todos os produtos, confirma-se o número de embalagens que deram entrada com o número de embalagens que aparecem na fatura e alteram-se os Preços

de Venda à Farmácia (PVF) de acordo com a mesma. Atenção especial é requerida para os PVPs, que não devem alterar com as mudanças de PVF.

No final, é emitido um documento que confirma a receção da encomenda e podem iniciar-se novas receções.

6.3 Faturação

A fatura de cada encomenda é enviada juntamente com a mesma. Dependendo do fornecedor, vêm duas ou três cópias de cada fatura, o original, o duplicado e, se for o caso, o triplicado. A fatura original é datada e rubricada pelo colaborador que deu entrada da encomenda, sendo posteriormente guardada numa gaveta identificada com o nome do fornecedor (OCP; AH; Outros) para posterior envio para a Contabilidade da farmácia.

A fatura, ou guia de remessa, apresenta informação acerca dos produtos (incluindo código nacional, nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, quantidade/volume), número de unidades encomendadas e enviadas, existência de bónus/descontos, PVF, PVP e IVA. Para além disso, ainda tem informações identificativas da farmácia (nome, morada e número de contribuinte, tipo de cliente, entre outras) e do fornecedor (nome, morada da sede e do armazém, contribuinte, etc). Cada guia de remessa é identificada com um número de fatura e com um código de barras respetivo, que facilita o trabalho contabilístico no fim de cada mês.

6.4 Devolução de produtos

Durante o meu estágio na FHC, por vezes foi necessário devolver os produtos ao fornecedor por não se encontrarem conformes, ou seja, produtos danificados, sem validade ou produtos que não foram encomendados. Pode ser necessário devolver ao laboratório produtos ou medicamentos que tenham sido retirados do mercado.[3]

Para criar uma Nota de Devolução é necessário aceder à zona de Gestão de Devoluções, na secção das Encomendas do Sifarma 2000. Preenche-se com o nome do distribuidor, produto a devolver, motivo de devolução, preço faturado, número da fatura, data e hora do levantamento do produto e, ainda, nas observações, um resumo mais específico, mas sucinto, do motivo da devolução. São impressas três cópias deste documento, sendo cada uma datada, assinada e carimbada pelo responsável. Duas das cópias são enviadas ao fornecedor, que mantém uma consigo e entrega a segunda à Associação Nacional das farmácias (ANF). A terceira pertence à farmácia devendo ser assinada e carimbada pelo distribuidor com a data da recolha do produto.

A regularização de uma devolução pode ser feita por: [3]

- Crédito: é enviada uma Nota de Crédito à farmácia que permite a regularização informática da devolução. Imprime-se o documento de Resolução da Devolução e anexa-se ao Guia de Devolução;
- Produto diferente: envia-se à farmácia uma Guia de Remessa e adiciona-se o produto ao stock pelo procedimento normal de receção de encomendas;
- Mesmo produto: através de Guia de Remessa, caso a devolução não seja aceite. O produto pode ser integrado no stock se estiver conforme ou então é considerado e tratado como Quebra.

6.5 Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde é feito de forma a garantir que são devidamente conservados e facilmente encontrados pelos colaboradores da farmácia.[5]

Acedendo à ficha de produto no Sifarma2000, conseguimos ter acesso à localização do produto de forma a rentabilizar o processo de procura do mesmo e dando mais atenção às necessidades do utente. A identificação de cada local é feita com uma letra e um número, sendo que E corresponde aos expositores, L aos lineares, FR ao frigorífico e ROB ao robô.

O armazenamento dos produtos é feito consoante as suas especificações. Medicamentos que requeiram acondicionamento a baixas temperaturas são armazenados no frigorífico por ordem alfabética e de validade. A maioria dos produtos não medicamentosos encontram-se de acesso livre ao público e etiquetados com o respetivo preço e código de barras. Os produtos que não cabem na área pública são guardados no armazém.

No Robô são guardados os medicamentos, principalmente Medicamentos Sujeitos a Receita Médica. Estes são introduzidos individualmente com a data de validade associada ao código de barras de cada caixa. Dentro do Robô são arrumados tendo em conta a otimização do espaço e do tempo de dispensa.

Em todos os locais de armazenamento existem duas regras pelas quais se rege a organização dos produtos/medicamentos: First-Expire/First-Out e First-In/First-Out. Os produtos ou medicamentos com prazo de validade mais curto ou, no caso de terem a mesma validade, que estão há mais tempo na farmácia, são colocados à frente dos restantes nos expositores, lineares e frigorífico. Nos expositores, a organização de

acordo com estas regras é feita por fatias e não por camadas. Também no robô se aplicam estas regras de armazenamento.

7. Receitas

7.1 Tipos

Existem três tipos de receitas utilizadas pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS): Receita Eletrónica Desmaterializada ou Sem Papel, Receita Eletrónica e Receita Manual. As receitas veterinárias são outro tipo de receita, não relacionadas com o SNS, que se podem encontrar nas farmácias comunitárias. No Anexo 3 podem ser encontrados os modelos das receitas previamente referidas.

As prescrições eletrónicas materializadas são apenas temporárias, funcionando como transição entre as prescrições manuais e as eletrónicas desmaterializadas, e apenas consistem na impressão da prescrição eletrónica.[10]

As receitas manuais e materializadas têm de ser devidamente validadas antes do ato de dispensa. Assim, deve-se ter em conta a numeração da receita, a identificação do médico prescriptor, o local de prescrição, os dados do utente (incluindo sistemas especiais de comparticipação, se aplicável, identificados pelas letras “R” e “O”), entidade financeira responsável pela comparticipação, identificação completa do medicamento (Denominação Comum Internacional - DCI; forma farmacêutica; dosagem; dimensão da embalagem; Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamento - CNPEM; posologia; número de embalagens) ou, excecionalmente, prescrição por marca, justificações técnicas, data de prescrição e validade da mesma.[10]

No ponto 3 do Artigo 6.º da Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho podem ser encontradas as três justificações técnicas admissíveis para fundamentar a impossibilidade da substituição do medicamento prescrito: [10, 11]

- Alínea a) aplica-se a medicamentos com estreita margem terapêutica. Estes encontram-se listados pelo Infarmed, sendo apenas possível aplicar esta justificação a medicamentos que se encontrem na lista;
- Alínea b) impede a substituição de medicamentos por ter sido previamente detetada intolerância ou reação adversa a medicamentos com a mesma substância ativa, mas com denominação comercial diferente;
- Alínea c) é aplicada a terapêuticas superiores a 28 dias. Contudo, neste caso, o utente pode optar por um medicamento similar com preço inferior, desde que demonstre que exerceu o direito de opção.

7.2 Comparticipação

A comparticipação de medicamentos pode ser feita através do regime geral, ou seja, uma percentagem do preço do medicamento é paga pelo Estado de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica, ou através de regime especial para beneficiários (pensionistas) e grupos especiais de utentes ou patologias.[10]

Para receitas eletrónicas, sejam elas materializadas ou desmaterializadas, o software assume automaticamente o sistema de comparticipação inserido na prescrição. Contudo, caso o doente tenha mais do que um sistema de comparticipação, pode ser necessário a seleção manual do segundo sistema e validação, inserindo o número do cartão do utente para o sistema de comparticipação em questão.

As receitas manuais apresentam a identificação do(s) sistema(s) de comparticipação(s), mas é necessário selecionar manualmente no software para que a comparticipação seja assumida aquando da dispensa dos medicamentos. Dependendo do sistema de comparticipação selecionado, é emitido um número identificativo que deve ser confirmado aquando da conferência de receituário.

Na Covilhã, muitos dos utentes mais idosos têm um sistema de comparticipação específico por terem trabalhado na Indústria dos Lanifícios. Pouco antes de iniciar o meu estágio, entrou em vigor uma nova portaria, Portaria nº287/2016 de 10 de novembro, que alterava a percentagem de comparticipação destes utentes e tivemos de estar preparados para responder a qualquer dúvida que pudesse surgir por parte dos mesmos. Anteriormente, a comparticipação era feita a 100% sobre qualquer medicamento levantado com receita médica, mas toda a medicação era paga na farmácia, sendo o dinheiro posteriormente reembolsado. De acordo com a nova Portaria, a comparticipação passa a ser feita diretamente no ato da dispensa e a comparticipação de 100% incide apenas sobre o preço de referência dos medicamentos ou no preço total do medicamento, caso este não se inclua no Sistema de Preços de Referência (SPR).[12] Os preços de referência dos medicamentos são atualizados trimestralmente pelo Infarmed e correspondem à média dos cinco PVPs mais baixos dos medicamentos do mesmo grupo homogéneo, tal como legislado no ponto 2 do artigo 19.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.[8][13]

Inicialmente, houve alguma dificuldade de adaptação do software a esta alteração nas comparticipações da Indústria dos Lanifícios, pelo que os colaboradores da FHC ficaram responsáveis por tentar amenizar a situação com os utentes durante este período. Quando se procedeu à correção do sistema informático por parte das entidades responsáveis, fiquei encarregue de regularizar as receitas dos lanifícios que tinham ficado pendentes e de contactar os utentes para os informar da resolução da

situação e de eventuais valores que tenham ficado a dever na farmácia. Foi uma ótima maneira de treinar a dispensa de medicação e de me familiarizar com a portaria em vigor, sendo mais fácil explicar aos utentes as alterações vigentes.

7.3 Receituário

Erros de dispensa de receituário podem ser críticos à saúde do utente. Receitas manuais podem ser mal interpretadas por incompreensão de caligrafia, levando à dispensa de medicamentos ou doses erradas. De forma a reduzir ao máximo estas situações, as receitas dispensadas na farmácia são conferidas diariamente por duas pessoas diferentes. Assim, é maior a possibilidade de detetar o erro e de contactar o utente antes da sua primeira toma, bem como de reduzir os efeitos adversos decorrentes da toma do medicamento incorreto por direcionamento do doente ao hospital atempadamente.[3]

As receitas têm de estar devidamente datadas e assinadas pelo médico, sem rasuras não rubricadas, com as etiquetas no local certo e identificação correta do doente e do organismo de participação. Para além disso, a assinatura do utente e do farmacêutico que dispensou a receita, a data de dispensa e o carimbo da farmácia também têm de estar presentes. Se estas condições não se verificarem, a farmácia pode não receber o dinheiro da participação, tendo de ficar com os custos do que o doente não pagou.

Os erros detetados são registados informaticamente e devem tomar-se as medidas de correção necessárias. Caso se verifiquem erros no DCI, dosagem ou forma farmacêutica deve-se contactar imediatamente o doente, pois pode comprometer a sua saúde, e registar a Não Conformidade num impresso próprio.[3]

No início de cada mês são enviadas aos diferentes organismos as receitas respetivas e os documentos necessários para a garantia de participação. As receitas do SNS, com plano 01, são recolhidas até dia 5 de cada mês, sendo acompanhadas pelo Resumo de Verbete de Lotes, do qual se imprimem duas cópias, uma para o SNS e outra para a contabilidade da farmácia, e cada lote de receitas é agrupado juntamente ao Verbete de Lote respetivo. São ainda impressas quatro vias das Faturas do SNS, sendo que o original e duplicado são para o SNS, o triplicado para a ANF e o quadruplicado fica na farmácia para ser entregue à contabilidade, um Guia Resumo das Faturas e um Guia CTT (Correios de Portugal). A Nota de Crédito ou Nota de Débito original, duplicado e triplicado são enviados juntamente com os restantes documentos para o SNS, sendo que o triplicado é reenviado para a ANF, enquanto que o quadruplicado fica na farmácia. Neste caso, em que os medicamentos são participados pelo SNS, a ANF atua como intermediário no valor das

comparticipações, entregando às farmácias o valor participado em cada mês e recebendo, posteriormente e quando possível, o valor total do SNS.

As restantes receitas são enviadas diretamente para a ANF, normalmente dia 8 de cada mês. Com as receitas vão o Verbete de Lote respetivo, três vias do Resumo de Lotes e três vias da Fatura, ficando o quadruplicado na farmácia para ser entregue à contabilidade. É ainda enviado o Resumo das Faturas. Nesta situação, a ANF direciona as receitas e documentação respetiva aos sistemas de participação correspondentes (tabela 1).

Tabela 1. Resumo dos documentos a enviar para cada sistema de participação.

SNS - 01 Recolha pelos CTT até dia 5 de cada mês	Verbete de Lote (1 via por lote)	
	Resumo de Verbete de Lotes (2 vias):	Original - SNS Duplicado - Contabilidade da Farmácia
	Faturas (4 vias)	Original e Duplicado - SNS Triplicado - ANF Quadruplicado - Contabilidade da Farmácia
	Guia Resumo das faturas	
	Guia CTT	
	Nota de Crédito ou Nota de Débito (4 vias):	Original e Duplicado - SNS Triplicado - ANF Quadruplicado - Contabilidade da farmácia
ANF - outros organismo Recolha com aviso prévio até ao dia 8 de cada mês	Verbete de Lote (1 via por lote)	
	Resumo de Verbete de Lotes (4 vias):	Original, Duplicado e Triplicado - ANF Quadruplicado - Contabilidade da farmácia
	Faturas (4 vias):	Original, Duplicado e Triplicado - ANF Quadruplicado - Contabilidade da Farmácia
	Guia Resumo das Faturas	

7.4 Psicotr3picos e Estupefacientes

Sempre que s3o prescritas benzodiazepinas ou psicotr3picos, presentes nas tabelas I e II, exceto II-A, do Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro (Ver Anexo 4), a prescri33o manual ou materializada 3 feita em receitas especiais - RE, e a prescri33o desmaterializada em receitas com linhas de prescri33o de MEPs sujeitos a controlo - LE.[14] Na altura da dispensa, o sistema inform3tico pede a identifica33o do utente a quem se destinam os medicamentos e do utente dispensador atrav3s de um documento de identifica33o pessoal (bilhete de identidade - BI, cart3o de cidad3o - CC, carta de condu33o ou passaporte), que permita confirmar a idade do mesmo, identifica33o da farm3cia, do medicamento e da quantidade dispensada.[10]

No final da venda 3 impresso um documento relativo aos medicamentos dispensados onde aparecem estes dados recolhidos acerca dos utentes, apara al3m do nome do m3dico prescritor, do n3mero da receita e da data de entrega do medicamento.[15] Este documento 3, posteriormente, guardado num dossier espec3fico e identificado, agrafado a uma fotoc3pia da receita, caso esta seja manual ou eletr3nica materializada.[10]

No final de cada m3s 3 enviado ao INFARMED um balan3o das entradas e sa3das de benzodiazepinas. Para os psicotr3picos, a lista de sa3das 3 enviada at3 ao dia 8 do m3s seguinte, mas o balan3o s3 3 feito anualmente.[10, 16]

8. Qualidade

8.1 Auditorias e Certifica33o

As FH t3m implementado um Sistema de Gest3o de Qualidade (SGQ) compilado no Manual da Qualidade das FH e com base nas Boas Pr3ticas Farmac3uticas e na norma NP EN ISO 9001:2015. Este 3 revisto anualmente para garantir a cont3nua melhoria das farm3cias do grupo. 3 aplicado a todas atividades desenvolvidas, desde a dispensa de medicamentos e produtos de sa3de, prepara33o de medica33o manipulada, presta33o de servi3os, aconselhamento e interven33o farmac3utica, projetos de interven33o na comunidade e desenvolvimento dos produtos da marca FH.[3] As FH certificadas implementam rigorosamente estes procedimentos. No grupo das farm3cias certificadas est3o a FD e a FHC, estando a FP aguardando certifica33o.

Este grupo de farm3cias prop3e-se a uma melhoria cont3nua da qualidade dos servi3os, centrando-se na satisfa33o do utente atrav3s de um servi3o de excel3ncia que as torna diferenciadas.[3]

As auditorias externas são auditorias conjuntas que se baseiam na avaliação de diferentes áreas ou aspetos aleatórios em cada FH, partindo do pressuposto que todas trabalham da mesma forma. Anualmente, realizam-se auditorias internas com o objetivo de corrigir as não conformidades encontradas em auditorias anteriores e identificar possíveis oportunidades de melhoria.[3]

Foram definidos indicadores de qualidade, ações corretivas e preventivas para potenciais não conformidades na FHC. Esta é uma mais-valia para a farmácia, pois permite avaliar e monitorizar os serviços disponibilizados, permanecendo em melhoria contínua e garantindo o atendimento e serviços de excelência prometidos.

8.2 Sistema de cores

A FHC funciona com base em sistema de cores: Vermelho, Amarelo e Verde. Dependendo do local e do objetivo, cada cor assume um significado diferente.[3]

Na zona de receção de encomendas, o local identificado a vermelho é para produtos não conformes e que se destinam à devolução ao fornecedor. No frigorífico existe também uma zona etiquetada a vermelho para produtos reservados que necessitem de refrigeração. A amarelo está a zona da bancada designada a produtos que ainda não foram introduzidos no sistema informático, existindo também no frigorífico uma área idêntica para “Produtos Não Inseridos”. A verde encontra-se a parte da bancada onde se colocam os produtos prontos a armazenar.

A organização das receitas é também feita com auxílio deste sistema de cores, onde em cada balcão está uma gaveta identificada a vermelho para as receitas não conferidas. Após a primeira conferência são separadas por organismo de participação e colocadas numa gaveta com etiqueta amarela. À segunda conferência passam para uma gaveta etiquetada a verde onde se organizam também por lotes. Os lotes completos, numerados sequencialmente até 30 receitas, são fechados e postos de parte para enviar ao Sistema de Participação respetivo.

Receitas que não se encontrem conformes, se o erro estiver relacionado com a falta de assinatura do médico prescriptor, falta de data de validade, rasuras não rubricadas ou erro na identificação do sistema de participação, são colocadas numa gaveta específica etiquetada a vermelho para tentativa de resolução. O contacto com o médico ou a aquisição de uma nova receita para substituir a receita não conforme pode ser também uma maneira de resolução do problema.

8.3 Controlo das Validades e Stocks dos Produtos

Todos os meses o Eugénio Gonçalves imprime uma lista de produtos com validade registada inferior a 2 meses ou com stock negativo e confirma-se se a informação impressa está correta, verificando-se a validade e o stock de todos os produtos listados, incluindo os que estão no robô.[3]

Se a validade estiver a terminar são colocados numa estante específica e identificada para posterior devolução ao laboratório ou fornecedor, ou para registo de quebra, em casos em que o laboratório não aceita a devolução.[3]

Em situações excecionais, estes produtos ainda podem ser vendidos se a validade for suficiente para o tempo de uso ou de tratamento do utente, pois as condições de armazenamento foram sempre tidas em conta, mesmo após a sua remoção do robô ou dos expositores.

Foram várias as vezes em que participei nesta tarefa que me permitiu localizar cada produto na farmácia e familiarizar-me com a organização da mesma.

8.4 Controlo de Temperatura e Humidade

Em zonas específicas da farmácia existem termohigrómetros que permitem o registo da humidade e temperatura. Estão sincronizados com um programa específico, que vai criando gráficos com os dados registados ao longo do dia, analisados semanalmente, e com alarmes corretamente programados.[17]

Existem cinco sondas no total: duas sondas na zona de atendimento ao público, uma junto aos produtos de dermocosmética e outra atrás dos balcões de atendimento; uma dentro do robô; outra no armazém e uma quinta no frigorífico. A sonda do frigorífico é alterada de posição regularmente de forma a garantir que todas as zonas do frigorífico mantêm uma temperatura relativamente constante.

A temperatura e a humidade fora do frigorífico consideram-se conformes se estiverem abaixo dos 25°C e dos 60%, respetivamente. No frigorífico, os níveis de humidade são inevitavelmente mais altos e a temperatura deve manter-se abaixo dos 8°C. Semanalmente, avaliam-se os resultados obtidos, justificando-se as irregularidades quando encontradas e propondo alternativas de melhoria.

Existem procedimentos descritos para o controlo e calibração dos aparelhos utilizados nas medições destes parâmetros e registo de todos os dados obtidos.[5]

O controlo destes fatores é importante para garantir o correto acondicionamento dos medicamentos e produtos na farmácia. Como farmacêuticos, é nossa função garantir aos utentes que o medicamento se encontra em condições de administração. Caso estes fatores não sejam controlados não há maneira de garantir que não ocorreram alterações na sua composição e estabilidade e, portanto, não há garantia de que farão a sua ação terapêutica, pondo em causa a saúde do utente e a credibilidade da farmácia.

8.5 Eliminação de resíduos e ValorMed

Dependendo do tipo de resíduo, o processo de eliminação varia, existindo um contentor diferente separar resíduos diferentes.

Assim, o contentor dos contaminados (amarelo) é usado para descartar tiras de teste, cuvetes, luvas e algodão usados em testes com sangue. No contentor dos materiais cortantes (vermelho) colocam-se as lancetas utilizadas e as agulhas injetáveis. Estes contentores são recolhidos pela Ambimed, especializada na gestão de resíduos perigosos.[18] A mesma empresa responsável pela Ambimed está encarregue também da recolha de seringas (contentor verde) do programa de troca de seringas através da Ambicargo.

A recolha e tratamento de resíduos de embalagens e de medicamentos é da responsabilidade da VALORMED, em contentor próprio. A VALORMED é uma sociedade, sem fins lucrativos, resultante da colaboração da Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias que gere estes resíduos especiais. O objetivo é consciencializar os cidadãos para os medicamentos enquanto resíduos e facultar aos mesmos um sistema cómodo e seguro para os descartar.[19]

Durante o meu estágio ocorreu uma campanha dos escuteiros para recolha de medicamentos e embalagens residuais, promovida pelo VALORMED, e recebemos bastante adesão por parte da comunidade. Foi um ótimo método para sensibilizar a população para recolha de resíduos especiais.

9. Serviços Holon

As FH disponibilizam uma vasta gama de serviços com o objetivo de facilitar o acesso dos mesmos aos utentes, satisfazendo todas as suas necessidades com a maior qualidade. Estes podem ser da responsabilidade de Grupo Holon ou de entidades subcontratadas. No Portal das Farmácias Holon, estão disponíveis Manuais de Serviço para cada serviço a desenvolver na farmácia que contém informação acerca dos recursos humanos e técnicos para o seu correto desenvolvimento, bem como os

procedimentos a ter pela equipa da farmácia e prestadores externos.[3] A duração e preço varia de serviço para serviço e podem ser adaptados às condições monetárias do utente ou ao tipo de consulta desenvolvido para cada caso.

Todos os utentes que disfrutem de um serviço Holon na FHC, FP e FD têm acompanhamento na farmácia e estão codificados de forma a permitir uma avaliação do seu progresso e utilização desses resultados em publicações da Revista H, com consentimento informado dos mesmos.

Após cada consulta é preenchido um Questionário de Qualidade de Vida para perceber de que forma o acompanhamento dos utentes em cada serviço tem tido impacto no seu dia-a-dia, sendo útil para avaliar o progresso do doente e a qualidade do serviço.

O estágio numa farmácia com tantos serviços ao dispor da população foi, sem dúvida, um grande benefício, não só porque pude perceber o funcionamento e dinâmica de muitos dos serviços, como também esclarecer as minhas dúvidas nas diversas áreas com os responsáveis e receber conselhos para saber como aconselhar/direcionar cada serviço tendo em conta as necessidades de cada utente.

Os principais serviços disponibilizados na FHC são descritos de seguida.

9.1 Check Saúde

Este serviço baseia-se na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos que permitam avaliar o estado de saúde do utente.[5] De acordo com os valores obtidos, o aconselhamento é feito de forma a orientar o doente para os valores de referência aprovados, tendo em conta os seus hábitos de vida e medicação.[3]

Assim, na FHC podem ser medidos os seguintes parâmetros: pressão arterial, peso, glicémia, colesterol HDL e total, triglicéridos e ácido úrico. Estão disponíveis cartões de registo do cliente, onde se vão registando os valores medidos. Sempre que possível, devem também ser registados na ficha de Acompanhamento do Utente no Sifarma 2000.

Na FD podem, ainda, ser medidos o antigénio específico da próstata (PSA), a hemoglobina e a hemoglobina glicosilada.

Pude fazer regularmente a medição da pressão arterial a utentes, bem como a medição de alguns dos parâmetros bioquímicos, especialmente da glicémia e colesterol total.

9.2 Administração de medicação

A administração de medicamentos em farmácia comunitária, normalmente vacinas para adultos e injetáveis com baixa probabilidade de efeitos adversos, é da competência exclusiva de farmacêuticos com autorização para isso, sendo importante garantir que a administração não afeta a segurança ou efetividade do medicamento e que os cuidados a ter posteriormente são compreendidos pelo utente.[5]

Na FHC, os únicos farmacêuticos aptos para administração de medicação são o Jacinto Campos e a Mafalda Silva.

É necessário registar a administração na ficha do utente, a venda no sistema informático, fazer um questionário de avaliação e guardar uma cópia da receita ou guia de tratamento no nome do utente.[3]

Pude assistir, com autorização do utente, à administração de um medicamento injetável pelo Jacinto Campos.

9.3 Serviço de Nutrição

A Daniela Pires, nutricionista, é prestadora serviço de Nutrição na FHC, FP e FD, sendo um serviço quinzenal em todas as farmácias. O objetivo das suas consultas é, principalmente, ajudar a controlar determinado tipo de patologias crónicas através da alteração do estilo de vida, tanto a nível da alimentação como atividade física. Não tem como principal foco a parte estética, mas a grande parte das marcações são por esse motivo, tendo, por isso, uma grande tendência sazonal. Também pode ser um bom serviço para orientação alimentar de atletas e pessoas muito ativas de forma a ensinar a organizar o seu dia, relativamente aos horários e tipo de alimentação mais adequada para cada altura.

Na primeira consulta, preenche-se a ficha do utente com os valores de Índice de Massa Corporal (IMC), massa gorda, massa magra e perímetros necessários. O objetivo final para cada utente é estabelecido e faz-se um plano alimentar inicial, que poder ser adaptado ao longo das consultas de acordo com o estilo de vida de cada utente em cada fase da sua vida e com a sua adaptação ao plano feito previamente. As consultas seguintes são consultas de acompanhamento. É criada uma ficha de acompanhamento onde se registam os progressos e as alterações feitas em cada consulta.

O principal benefício das consultas de nutrição das FH é o plano individualizado e adaptado a cada utente, tendo em conta as suas capacidades, doenças, medicação,

capacidades financeiras e físicas, mas implica sempre que haja um compromisso por parte do utente e uma constante motivação do mesmo, o que nem sempre é fácil.

É importante referir a importância do papel do farmacêutico na orientação dos utentes para um estilo de vida saudável e adequado às suas necessidades e medicação. Apesar de poder ser complicado aconselhar os utentes durante o atendimento, pelo menos deve ser feito o encaminhamento para este tipo de serviços, que permite um acompanhamento mais rigoroso e personalizado de forma a garantir uma melhoria na qualidade de vida do utente.

9.4 Serviço de Podologia

Estas consultas são feitas pela Vera Couto, podologista das FH, e são direcionadas para utentes com qualquer tipo de problemas nos pés - unhas encravadas, micoses e calos.

A primeira consulta é geralmente mais extensa para permitir a correta avaliação do problema e, se necessário, podem ser feitas consultas posteriores de acompanhamento e manutenção.

Na FHC está disponível um equipamento que permite retirar as medidas dos pés de forma a serem criadas palmilhas personalizadas a cada utente e às suas necessidades. Estas são mais caras que as palmilhas comercializadas, mas também têm muito mais aceitabilidade por parte do utente pela sua fácil adaptação ao pé e à atividade do mesmo.

9.5 Serviço de Pé Diabético

As consultas de Pé Diabético são realizadas mensalmente pelo enfermeiro Lionel, tanto na FHC como na FP e FD. São dirigidas a utentes diabéticos com o objetivo de prevenção, deteção ou tratamento de problemas neuropáticos, arteriais ou estéticos comuns em doentes com esta patologia.

A primeira consulta é a mais demorada, pois implica um questionário ao utente acerca dos seus hábitos de vida, nível e frequência de dor e tipo de dor, fazendo-se um despiste inicial para a dor neuropática. Após esta primeira fase são feitos alguns testes para avaliar a sensibilidade e o estado das artérias do doente.

O teste de sensibilidade é feito com recurso a um monofilamento Semmes-Weinstein 10g que, ao ser aplicado em várias áreas dos pés e pernas enquanto o utente mantém os olhos fechados, permite ter uma noção da gravidade da sua neuropatia. Pode-se recorrer ao uso de um diapasão para ter ideia da propriocepção do doente.

A palpação de pulso é feita para avaliar a irrigação arterial e, conseqüentemente, a presença de isquemia. Esta é conseguida pela aplicação do Índice de Pressão Tornozelo-Braço (IPTB) em que é feita uma comparação da pressão no pulso braquial com a pressão do pulso (usa-se a pressão mais alta: pulso tibial posterior ou pulso pedioso). Uma diferença grande entre os dois valores pode resultar de uma insuficiência arterial periférica grave.

Um dos grandes motivos de aderência a este serviço é o corte de unhas em doentes diabéticos para garantir um corte adequado e um acompanhamento cuidadoso da sua saúde e dos seus pés.

O acompanhamento e marcação de consultas é feito tendo em conta o nível de risco de cada doente. O acompanhamento anual é para prevenção e despiste de problemas comuns, enquanto que doentes acompanhados mensalmente ou trimestralmente são doentes com vários problemas associados, de forma a averiguar a progressão dos sintomas.

Este serviço, se for bem aproveitado pelos utentes, pode ser uma mais-valia, pois possibilita um grande aumento da sua qualidade de vida. Problemas a nível dos pés em doentes diabéticos são bastantes comuns e muitas vezes negligenciados ao ponto de se tornarem bastante graves.

9.6 Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM)

A Sara Meirinho é a farmacêutica responsável pela organização da medicação individualizada dos utentes que disfrutam deste serviço. Este implica um consentimento informado específico que difere do necessário para os restantes serviços. É um serviço indicado para idosos, cuidadores, doentes com muita medicação ou até mesmo para pessoas com atividades profissionais que requeiram muitas horas ou deslocação, pois evita que andem com muitas embalagens de medicação durante o trabalho.

A primeira consulta implica a avaliação cuidada de toda a medicação do utente, de forma a perceber até que ponto o utente percebe o que está a tomar, para que está a tomar e se o toma da maneira correta. Esta avaliação inicial permite ao farmacêutico perceber qual a melhor forma de ajudar o utente durante a preparação do PIM e o número de PIMs necessários, tendo em conta a compreensão e a disponibilidade do utente em deslocar-se à farmácia para os ir buscar.

A cada PIM preparado é atribuído um lote sequencial ao qual se associam todos os lotes e validades da medicação utilizada para a preparação do mesmo. Todas essas

informações são registadas informaticamente, incluindo também o DCI dos medicamentos usados em cada PIM, dosagens, forma farmacêutica, cor do comprimido/cápsula, horário(s) de administração, data de início/fim de tratamento, entre outras.

Só se consegue garantir a estabilidade do medicamento por 28 dias após a abertura do blister ou remoção da sua embalagem original. Assim, a maioria dos PIMs são feitos mensalmente, mas alguns podem ter maior frequência se necessário. Pelo mesmo motivo, não pode ocorrer reutilização de medicação caso o PIM seja mensal e volte com medicação (esquecimento de tomas).

Uma das grandes vantagens deste serviço é a otimização do uso do medicamento feita por um especialista, o que permite poupar muito dinheiro e trabalho ao utente, facilitar o seu dia-a-dia e reduzir a possibilidade de troca de medicação por parte do mesmo. Para além disso, a celagem dos PIMs nas FH é feita a frio, garantindo a estabilidade e evitando a degradação de medicação sensível ao calor.

9.7 Serviço de Dermofarmácia

A Jéssica, farmacêutica, faz consultas de dermofarmácia e avaliação capilar mensalmente na FHC. O Pedro Afonso também está apto a fazer este tipo de consultas e, como está mais vezes na farmácia, facilita a marcação de consultas por parte dos utentes.

A consulta consiste numa avaliação do tipo de pele a nível da sua oleosidade, hidratação, tamanho de poros, rugas e manchas. A avaliação capilar estima a densidade capilar, a saúde dos fios de cabelo, a queda e a oleosidade ou a presença de caspa no couro cabeludo. Permite, ainda, perceber se o cabelo está partido ou danificado.

Esta avaliação cutânea e capilar pode ser feita com dois aparelhos diferentes. A Jéssica utiliza um tablet com um programa e sistema apropriados que permitem a ligação a uma câmara com capacidade de aumentar a imagem até 60 vezes. O programa vai informando da ampliação necessária para cada teste e chega a um diagnóstico final após a realização de todos os testes necessários. O Pedro usa um aparelho mais evoluído, com maior capacidade de ampliação e mais funcionalidades, que também é utilizado na FD pela Filomena Diamantino, farmacêutica prestadora deste serviço. Na FD tive a oportunidade de perceber o funcionamento do aparelho e os produtos de dermofarmácia mais indicados para cada situação. Para além de permitir um diagnóstico mais completo, permite, ainda, comparar as imagens com

imagens standard, permitindo uma avaliação mais precisa e a consciencialização do utente acerca do seu problema.

Através desta avaliação, consegue-se fazer um aconselhamento muito mais personalizado e uma avaliação do progresso muito mais precisa, direcionando o utente para o tratamento mais adequado ao seu problema e garantindo a satisfação das suas necessidades.

9.8 Seguimento Farmacoterapêutico

O Seguimento Farmacoterapêutico é um serviço que tem por base os princípios de Farmacoterapia Clínica, detetando, corrigindo e prevenindo problemas e resultados negativos associados à medicação de cada doente. Implica um compromisso por parte do profissional de saúde e a colaboração por parte do doente e outros profissionais de saúde para se definirem objetivos e metodologias concretas que melhorem a qualidade de vida do utente. Deve-se assegurar que a medicação do doente é a necessária para obter os resultados mais eficazes e seguros possíveis, sem sobremedicar o doente.

Este serviço requer muito tempo e dedicação por parte do profissional de saúde e é bastante requisitado na FD, sendo a Natália a farmacêutica prestadora mesmo.

10. Projetos: Intervenção na Comunidade

De forma a consciencializar a população para os cuidados a ter com a saúde e a ensinar as atitudes necessárias para prevenir e lidar com as doenças, a FHC promove diversos eventos e projetos com a comunidade. Estes servem também como forma de dar a conhecer à população os serviços disponíveis na farmácia e os benefícios que apresentam para a qualidade de vida dos utentes.

No dia 24 de janeiro participei em rastreios de medição de pressão arterial, glicémia e colesterol, associados a consultas de nutrição direcionadas para desportistas no Ginásio do Hotel Tryp Dona Maria, Covilhã. O objetivo era não só consciencializar a população para as necessidades de ter cuidado com a alimentação, mas também divulgar o serviço de nutrição da farmácia, de forma a poder mostrar que não se aplica apenas a quem quer emagrecer como também pode ser de bastante utilidade para atletas. Conseguiram-se fazer bastantes rastreios e muitas pessoas mostraram-se interessadas em marcar consultas de nutrição posteriormente.

No dia 4 de março, realizou-se na FHC uma atividade direcionada a grávidas intitulada “Conversas com Barriguinhas”, à qual tive a oportunidade de assistir. Nesta atividade foram abordados os principais temas de preocupação e curiosidade materna, como a

criopreservação, a amamentação, os principais desconfortos durante a gravidez e como ultrapassá-los, os sinais do parto ou de alarme durante a gravidez. Foram esclarecidas muitas dúvidas relativas ao procedimento/aplicação do processo de criopreservação e à amamentação. Grande parte dos futuros pais ficaram bastante satisfeitos com as apresentações que revelaram ser bastante úteis.

No dia 22 de abril decorreu no SerraShopping, Covilhã, um rastreio conjunto entre as FHC, FD e FP. Este era dirigido a qualquer interessado, não só para dar a conhecer os serviços das farmácias, mas também para identificar patologias não controladas, não valorizadas ou não conhecidas pelo doente. Incluiu rastreio de nutrição, podologia, diabetes, risco cardiovascular e rigidez arterial. Estive vestida com o fato da mascote das farmácias (Mimos) para atrair pessoas para os rastreios e expliquei em que consistiam, além disso fui animando quem estava à espera, especialmente as crianças.

Para além destas atividades, pude ir auxiliar o Lar da Santa Casa da Misericórdia na preparação da medicação individualizada dos idosos. Para esta atividade é necessária muita concentração, especialmente para quem não está familiarizado com a medicação dos doentes, pois chegam a existir idosos com cerca de 15 comprimidos por dia. No Anexo 5 estão algumas imagens das gavetas e carros de medicação individualizada, bem como das tabelas terapêuticas que têm para cada doente.

11. Medicamentos manipulados

Não existem muitos pedidos de medicamentos manipulados. Assim, todos os pedidos de manipulação feitos nas FHC e FP são feitos na FD, centralizando todo o processo.

As preparações feitas são registadas em suporte informático com atribuição de lote (constituído por um número sequencial e o ano de preparação, permitindo a sua rastreabilidade), registo das substâncias usadas e respetivos lotes, protocolo de preparação, informações do utente e do médico prescritor, controlo de qualidade realizado, condições especiais de conservação, prazo de validade e PVP. Como tal, as instalações do laboratório da FD e a documentação disponível encontram-se dentro das normas das Boas Práticas Farmacêuticas. [3, 5]

Como apenas passei um dia na FD, não tive oportunidade de preparar nem de ver preparar um manipulado. Contudo, aprendi a calcular os preços dos manipulados de acordo com o manual de Cálculo do Preço dos Manipulados. Existe uma tabela de cálculo de preços no Formulário Galénico Português que também é comumente usada pela FD para cálculo dos preços dos manipulados, apresentada no Anexo 6.

12. Atendimento ao Público

As FH têm ao seu dispor um Manual de Atendimento com o objetivo orientar os colaboradores das FH para um atendimento único e uniforme, realçando a importância de uma atitude positiva, disponibilidade e proatividade constantes.[7]

O modelo de atendimento das FH inicia-se com a aproximação do farmacêutico, ou técnico de farmácia, ao utente, determinando o tipo de atendimento necessário para cada situação e encaminhando o utente para a área da farmácia mais adequada ao melhor serviço.[5, 7]

Tendo em conta as necessidades específicas de cada utente e a finalidade de cada área de atendimento, existem três níveis de prestação de serviços farmacêuticos.

O Nível I realiza-se ao balcão ou na área pública. O atendimento na zona pública deve direcionar o utente para a secção pretendida, sendo aconselhado da melhor forma para satisfazer as suas necessidades. Ao balcão devem ser tratadas situações de rápida resolução, incluindo dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) com apresentação de prescrição, aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou suplementos e para doentes com patologias crónicas controladas. É, portanto, comum ocorrerem casos de automedicação, estando o farmacêutico encarregue de orientar o utente para o uso racional do medicamento. Estão disponíveis protocolos de aconselhamento, facilmente acedidos pelos colaboradores das farmácias do grupo, que orientam no aconselhamento de MNSRM ou medidas não farmacológicas para alívio ou tratamento de sintomas ou problemas de saúde considerados menores ou de fácil resolução. Protocolos apoio à dispensa de MSRM e de avaliação e terapêutica para determinadas patologias (obesidade, acne, pirose, queimaduras solares, entre outros) também foram desenvolvidos pelas FH.[7]

O Nível II da intervenção farmacêutica pode ser realizado no balcão sentado ou num gabinete, estando destinado aos serviços de Check Saúde e Consulta Farmacêutica e a utentes com patologias controladas com uma intervenção farmacêutica rápida. O direcionamento para o atendimento sentado é também aconselhado a utentes com dificuldade motora, idosos e grávidas ou para utentes que apresentem necessidade de maior atenção ou privacidade.[7]

Já a intervenção de Nível III requer a intervenção de um especialista, pelo que é realizada em gabinete de consulta com marcação prévia (serviços Holon).[7]

Após algumas semanas a observar os atendimentos dos colaboradores da FHC, iniciei os meus atendimentos ao balcão a 1 de abril, sempre com supervisão de um farmacêutico. A fase de observação foi crucial para melhorar os meus atendimentos, pois permitiu-me perceber a melhor forma de abordar os utentes, como aconselhá-los relativamente à sua medicação, quais as melhores formas de aconselhar MNSRM para complementar determinados tratamentos farmacológicos e qual a melhor atitude a ter em cada situação.

A maioria dos atendimentos que realizei envolviam prescrições médicas de MSRM, sendo a intervenção farmacêutica muito importante para educar o doente e garantir a realização correta do tratamento. O esclarecimento de dúvidas ao utente é fulcral para garantir que não ocorrem erros de posologia, troca de medicação e interações com outros medicamentos/alimentos/bebidas, ou que os efeitos adversos mais comuns são conhecidos e se necessitam de auxílio profissional ou não. Para dispensar MNSRM, é essencial recolher o máximo de informação do utente de forma a garantir um aconselhamento direcionado às suas necessidades e um uso racional dos medicamentos.

Num dos primeiros atendimentos a que assisti, pude preparar, com supervisão, uma suspensão oral de amoxicilina. Durante a preparação de suspensões orais deve ter-se o cuidado de evitar a criação de grumos para evitar erros de dosagem aquando da administração. Para além disso, o modo de preparação varia de suspensão para suspensão e, por vezes, é preferível recorrer à leitura das instruções de preparação do que correr o risco de preparar erroneamente. Ao longo do estágio, foram diversas as suspensões que preparei, uma das quais apresentava o frasco rachado no interior tendo sido substituída por outra e devolvida ao laboratório posteriormente.

Também durante uma dispensa de amoxicilina em suspensão para um bebé com otite, ao confirmar a dose prescrita, reparei que a era muito superior à tabelada para o peso da criança. Ao consultar as normas da Direção Geral de Saúde (DGS) para otite média aguda, Quadro 2 do Anexo I, confirmei que a dose a administrar passa a ser de 80-90 mg/Kg/dia de 12/12h, em vez da dose habitual de 60 mg/Kg/dia de 12/12h.[20]

Atendi uma utente com receita emitida por uma clínica de Psiquiatria de Coimbra. A prescrição continha escitalopram, com posologia superior à que a utente fazia normalmente, e amitriptilina, que a doente referiu ser a primeira vez que ia tomar. Rapidamente detetei que a combinação destes dois medicamentos tinha interações e esta suspeita foi-me confirmada pelo Sifarma 200. Era uma interação grave por causar o aumento do intervalo QT, mas que pode ser usada em casos concretos, desde que se tenha o devido controlo sobre a farmacologia dos dois compostos.[21, 22] Para além

disso, a utente beneficiava da comparticipação dos lanifícios, mas a prescrição apresentada não tinha a portaria. Em conferência com os restantes colegas de trabalho, uma vez que teria de pedir nova receita com portaria e a clínica de Coimbra já estava fechada àquelas horas, decidiu-se esperar que a senhora fosse à consulta que tinha marcada nessa semana com o médico de família e que confirmasse se era de facto suposto tomar os dois medicamentos em concomitância, mesmo tendo aumentado a dose de escitalopram. A doente voltou à farmácia a agradecer a preocupação e atenção manifestadas e informou que realmente a combinação era para ser feita e que ia ser avaliada regularmente. Contudo, a dose de escitalopram era para ser mantida de acordo com o tratamento anterior e não aumentada, como estava descrito na prescrição.

Frequentemente, uma senhora idosa liga para a FHC a pedir medicação que deixou terminar em casa e não tem possibilidade de ir buscar, mas a verdadeira razão dos telefonemas não é essa. O papel do farmacêutico passa não só pela educação para a saúde, mas também pelo seu papel de ouvinte. A farmácia é, muitas vezes, o primeiro ponto de socorro de muitas pessoas que se sentem sós, não têm capacidades financeiras ou de deslocação para consultas médicas. Assim, os profissionais de saúde de uma farmácia precisam de saber ouvir para poder direcionar corretamente os utentes ao tipo de atendimento e aconselhamento que precisam.

Atendi um utente de muletas, que direcionei para o atendimento sentado. Queria algo que o ajudasse a dormir porque acordava várias vezes por noite com as vias respiratórias obstruídas e forçava a tosse para tentar libertar o muco acumulado. Andava cansado e com dificuldades em ter noites descansadas, por isso automedicou-se com Fluimucil (acetilcisteína), mas após uma semana deixou de fazer efeito. Referiu não ter nenhum problema saúde, para além do Acidente Vascular Cerebral que sofrera há uns anos, e em conversa com o senhor, tentando perceber a origem do problema, consegui perceber que já tivera crises asmáticas, que disse estarem controladas há muitos anos, e que também sofria de alergias. Como era primavera, era possível ser o resultado de uma reação alérgica ou até mesmo de uma crise asmática, tornando o aconselhamento mais complicando por não se ter a certeza da origem do problema. Consegui perceber que o utente tinha uma consulta marcada para o médico pneumologista na semana seguinte, pois andava a ser acompanhado pelo seu problema de apneia do sono. Perguntei se conseguia aguentar até lá para ser avaliado por um médico especialista, uma vez que não seria correto estar a aconselhar algo sem antes perceber exatamente de onde vinha o problema, pois podemos agravar a situação ao tentar resolvê-la. É importante ter em conta as nossas limitações enquanto farmacêuticos e reconhecer a necessidade do encaminhamento para o médico em determinadas situações.

O meu estágio na FHC permitiu-me ganhar experiência em diferentes situações, o que é muito útil para o meu futuro como farmacêutica. Para além disso, pude desenvolver capacidades comunicativas e de trabalho em equipa, vantajosas não só a nível profissional como pessoal.

13. Formações

13.1 Formação Caudalie

Uma das profissionais destacadas pela Caudalie para a divulgação da marca nas farmácias e para a realização de minifaciais forneceu uma pequena formação sobre os produtos da marca, incluindo sobre os novos produtos que estavam a ser comercializados da linha Vine[Activ]. Foram fornecidas algumas informações acerca do grupo alvo de cada linha, tendo em conta os constituintes dos produtos e a sua ação na pele.

13.2 Formação Pierre Fabre

A formação teve como objetivo dar a conhecer alguns dos novos produtos das marcas associadas aos laboratórios da Pierre Fabre, mais concretamente em relação à Ducray, Elancyl e A-derma, com especial foco na linha de protetores solares da Avène.

Para além dos novos produtos, foram apresentadas as diferenças entre as diferentes marcas e o benefício dos componentes utilizados em cada uma, para que o aconselhamento farmacêutico seja especializado e adequado às necessidades de cada utente.

14. Reuniões de Equipa

Mensalmente, todos os farmacêuticos e técnicos de farmácia da FHC reúnem-se para discutir os objetivos do mês anterior, dos serviços, dos produtos e das vendas, valorizando-se o que foi concluído com sucesso e analisando-se os pontos a corrigir.

É uma boa oportunidade para que os colaboradores da FHC se sintam reconhecidos pelas suas qualidades e ações positivas na farmácia e, também, para que os erros ou situações menos agradáveis possam ser discutidos e analisados por todos, de forma a evitar recorrências. Assim, para além de aumentar a confiança entre os profissionais, permite também aumentar a coerência do atendimento da FHC.

Conclusões

O meu estágio curricular na FHC foi uma experiência enriquecedora, não só a nível profissional, como também a nível pessoal. Pude pôr em prática e fomentar conhecimentos adquiridos durante o curso MICF, em grande parte porque me foram apresentados num contexto específico. Adquiri novos conhecimentos de gestão e organização farmacêutica que demonstram ser muito úteis no dia-a-dia de um farmacêutico comunitário e que irei, de certeza, pôr em prática no futuro.

A confiança e responsabilidade que depositaram em mim tornaram-me mais segura ao longo do estágio. É muito recompensador trabalhar com uma equipa que nos incentiva e reconhece o nosso esforço, fornecendo-nos todas as ferramentas necessárias para enfrentar o mundo profissional.

Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos, “A Farmácia Comunitária,” 2017. [Online]. Available: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. [Accessed: 01-Aug-2017].
- [2] Grupo Farmácias Holon, “Universo Holon.” [Online]. Available: http://www.grupo-holon.pt/pt/public/universo_holon. [Accessed: 16-Feb-2017].
- [3] Farmácias Holon, *Manual da Qualidade*. 2017.
- [4] Infarmed, “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2007. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf. [Accessed: 25-Jan-2017].
- [5] Ordem dos Farmacêuticos, *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*, 3ª Edição. 2009.
- [6] Infarmed, “Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2014. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf. [Accessed: 19-May-2017].
- [7] Farmácias Holon, *Manual de atendimento Holon 2016*. 2016.
- [8] Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 97/2015 , de 1 de junho. Regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados.,” *Diário da República*, 2015. [Online]. Available: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/97/2015/06/01/p/dre/pt/html>. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [9] Secretário de Estado da saúde, “Portaria n.º 290-B/2016, de 15 de Novembro,” *Diário da República*, 1.ª série, 2016. [Online]. Available: <http://data.dre.pt/eli/port/290-b/2016/11/15/p/dre/pt/html>. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [10] Administração Central do Sistema de Saúde and Infarmed, “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, Versão 4.0,” 2015. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf.

- [Accessed: 10-Jun-2017].
- [11] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho,” *Diário da República*, 1.ª série, 2015. [Online]. Available: <http://data.dre.pt/eli/port/224/2015/07/27/p/dre/pt/html>. [Accessed: 02-Aug-2017].
- [12] Secretária de Estado da Segurança Social and Secretário de Estado da Saúde, “Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro: Regime excecional de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos, aplicável aos pensionistas e aos futuros pensionistas que tenham descontado para o Fundo Especial da Indústria de Lanifícios,” *Diário da República*, 2016. [Online]. Available: <http://data.dre.pt/eli/port/287/2016/11/10/p/dre/pt/html>. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [13] Infarmed, “Guia dos Genéricos e Preços de Referência.” [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/genericos/guia_dos_genericos. [Accessed: 02-Aug-2017].
- [14] Infarmed, “Decreto-Lei Nº15/93, de 22 de Janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1993. [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [15] Infarmed, “Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 1994. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/070-DR_61_94_2ALT.pdf/0e226603-d1b1-4fc1-a14e-028273e91fe8. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [16] Infarmed, “Circular Informativa 166/CD/100.20.200, de 15 de Setembro de 2015.” [Online]. Available: http://site.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=9957. [Accessed: 20-Jun-2017].
- [17] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho. Diário da República. I Série-B. N.º135,” 1998. [Online]. Available: http://www.octapharma.pt/fileadmin/user_upload/octapharma.pt/Legislação/Portaria_348_98_-_BPDistribuição.pdf. [Accessed: 02-Aug-2017].
- [18] “Stericycle Portugal.” [Online]. Available: <http://stericycleportugal.pt/>. [Accessed: 17-Jun-2017].

- [19] “Valormed.” [Online]. Available: <http://www.valormed.pt/>. [Accessed: 17-Jun-2017].
- [20] R. Fernanda, A. Brett, G. Januário, J. G. Marques, and M. Gonçalves, “Norma para o Diagnóstico e Tratamento da Otite Média Aguda na Idade Pediátrica - Norma 007/2012 de 28/12/2012, atualizada a 28/10/2014,” *Direção Geral de Saúde*, pp. 1-13.
- [21] Infarmed, “Resumo das Características do Medicamento - Cipralex,” 2017. [Online]. Available: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34878&tipo_doc=rcm. [Accessed: 25-Jun-2017].
- [22] Infarmed, “Resumo das Características do Medicamento - ADT,” 2010. [Online]. Available: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=136&tipo_doc=rcm. [Accessed: 25-Jun-2017].

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde com competências em diversas áreas, estando envolvido diretamente na aquisição, gestão, preparação e distribuição de medicamentos, bem como no aconselhamento e esclarecimento de doentes e outros profissionais de saúde acerca dos mais diversos assuntos relacionados com os mesmos.[1]

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do CHCB estão em conformidade com o Manual da Farmácia Hospitalar e com o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, demonstrando excelência em todas as áreas do serviço.[2, 3] O CHCB tem como principal constituinte o Hospital Pêro da Covilhã (HPC), onde decorreu o meu estágio curricular em farmácia hospitalar, entre 10 de abril e 1 de junho 2017.

Durante o estágio passei por quatro dos setores principais dos SFH. Por essa razão, também o meu relatório se apresenta seccionado em quatro partes principais: Setor de Aquisição e Logística, Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório e Setor de Farmacotecnia. Outras áreas e temas igualmente importantes foram abordados ao longo do estágio e encontram-se mencionados em tópicos separados.

2. Espaço Físico

O SFH do HPC encontra-se no piso 0, sendo de fácil acesso a utentes, profissionais de saúde e fornecedores. É constituído por quatro setores principais:

- Setor de Aquisição e Logística (SAL), composto por uma sala de receção de encomendas, dois gabinetes, armazém 10 ou armazém central, sala de soluções de grande volume, sala de soluções de pequeno volume, sala de desinfetantes e sala de inflamáveis;
- Setor de Dose Unitária (SDU), constituído pelo armazém 12 e pela sala de validação;
- Setor de Farmacotecnia (SF), ao qual pertencem o armazém 13, o laboratório e a sala de reembalagem;
- Setor de Ambulatório (SA), confinado ao armazém 20.

Para além destas áreas principais, dispõe ainda de uma sala de reuniões, um gabinete para o Setor de Ensaios Clínicos, um gabinete para o diretor técnico do SFH, uma copa, uma sala para lavagem e desinfeção de material e duas câmaras frigoríficas para acondicionamento de medicamentos termolábeis.

A sala de receção de encomendas tem fácil acesso ao exterior e às restantes áreas de armazenamento, espaço suficiente para a passagem de carrinhos de transporte, uma mesa onde se colocam os medicamentos e produtos de forma agrupada para facilitar a verificação e contagem, um pequeno frigorífico para colocar os produtos refrigerados e uma prateleira devidamente identificada para dar entrada de citotóxicos.

A sala de validação do Setor da Dose Unitária é composta por várias bancadas, onde se colocam as cassetes com as gavetas por conferir. Dispõe de quatro computadores com acesso ao sistema informático.

O armazém 12 está dividido em seções para facilitar o acesso aos medicamentos. Assim, existe uma área para medicamentos injetáveis de baixo volume, uma área para comprimidos (inteiros e fracionados) e cápsulas, um pequeno frigorífico para medicamentos termosensíveis, uma área para medicamentos injetáveis e pomadas ou cremes de maior volume, uma prateleira para alimentação entérica e o Kardex, onde se armazenam medicamentos em unidose e em maior quantidade.

A sala de ambulatório é de fácil acesso, contém dois computadores com sistema informático específico, um frigorífico para armazenar medicamentos termosensíveis, um armário fechado para MEPs, o dispensador robotizado Concis para armazenar caixas de medicamentos e um outro armário para embalagens abertas, blisters rotulados e embalagens que não caibam no Concis. Neste armário, a medicação está separada por patologia e organizada por ordem alfabética de DCI.

O laboratório é onde se fazem as preparações não estéreis e está equipado com uma estufa, uma hotte, um misturador TOPITEC, um equipamento específico para preparação de banhos termostatizados, um lavatório para as mãos e para utensílios, uma impressora, um computador com acesso ao sistema informático Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), duas balanças de precisão e uma analítica.

3. Setor de Aquisição e Logística

O SAL está encarregue da gestão dos SFH. Para isso, recorre a informação logística armazenada desde 2004 no SGICM.

Este setor é constituído por um farmacêutico, um técnico de farmácia (TF), um assistente operacional (AO) e vários administrativos. É a área da farmácia hospitalar

responsável pela seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, estando encarregue do seu correto armazenamento e distribuição pelos serviços hospitalares, excetuando a distribuição individual em dose unitária, distribuição em ambulatório e distribuição de medicamentos hemoderivados (MHs) e MEPs, que estão à responsabilidade de outros setores da farmácia e, por isso, serão abordadas à parte.

Esta foi a primeira parte do meu estágio, permitindo-me entrar em contacto com os medicamentos no início do seu circuito hospitalar, pelo que se tornou mais fácil compreender o funcionamento da distribuição para as restantes áreas hospitalares e setores farmacêuticos.

3.1. Seleção de medicamentos e elaboração de encomendas

A seleção de medicamentos é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), tendo em conta a relação custo-efetividade dos medicamentos, as patologias a tratar e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM).[4] Esta comissão é constituída por três médicos, um deles é o diretor clínico, e três farmacêuticos hospitalares, incluindo o farmacêutico responsável pelo SAL. A seleção de medicamentos resulta num Guia Farmacoterapêutico, atualizado anualmente pela CFT, que está adaptado às necessidades do hospital e serve de base à elaboração de encomendas no SGICM.

Através dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) tem-se acesso a um catálogo eletrónico para medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, aos seus fornecedores e condições de aquisição apresentadas.[5] A compra de artigos não presentes no catálogo SPMS pode ser feita se o montante o justificar ou se os produtos forem de uso não exclusivo hospitalar.

São estabelecidos pontos de encomenda mínimos e máximos para os medicamentos do grupo A e B, classificados de acordo com a curva ABC ou 80-20, com base no seu consumo. As encomendas são elaboradas após análise do consumo semestral ou anual dos medicamentos e produtos a encomendar. Medicamentos pouco frequentes, mas úteis em casos de urgência, são mantidos nas quantidades mínimas necessárias à resolução de uma possível emergência, sendo este parâmetro combinado com o médico responsável pelo serviço.

Tendo em conta a iminência dos pedidos, estes podem ser normais, entregues dentro de 7 dias, ou urgentes, sendo cedidos após 24-48 horas.

3.2. Recepção e conferência de encomendas

A recepção de encomendas é feita informaticamente pelo Serviço de Logística Hospitalar (SLH). A conferência das encomendas é feita por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), responsável pela avaliação qualitativa dos produtos a rececionar, incluindo lote, validade, DCI, dosagem, forma farmacêutica, integridade da embalagem e se vêm ou não acompanhados dos certificados ou anexos obrigatórios, caso sejam respetivamente hemoderivados ou psicotrópicos. Um AO do SLH acompanha todo o processo de recepção e conferência das encomendas, estando responsável pela avaliação quantitativa das mesmas, ou seja, pela comparação do preço e do número de embalagens faturado e rececionado.

Medicamentos psicotrópicos são rececionados com a supervisão farmacêutica. Para além dos guias de recepção, devem ser acompanhados do Anexo VII (Ver Anexo 7). MHS, interferões e matérias primas apenas podem ser rececionados se vierem com o respetivo boletim de análise e ficha de dados de segurança. Caso isso não aconteça, mantêm-se em quarentena até que os documentos cheguem. Os citotóxicos são rececionados numa área separada das restantes, tendo especial atenção para a integridade das caixas e embalagens de forma a garantir que não ocorreram derrames ou quebras. Este processo é feito com luvas para proteção do manuseador e, caso ocorra derrame, deve utilizar-se o kit de derrames de citotóxicos, presente na sala de conferência de encomendas.[6]

A recepção de medicamentos com curto prazo de validade (inferior a 6 meses) só é feita após análise do seu consumo no serviço e com autorização do farmacêutico responsável pelo setor ou da Direção do Serviço.[6]

Após a conferência, o TDT assina e data dois guias de recepção: uma cópia fica para os SFH e a outra cópia, que está anexada a uma terceira folha onde se avaliam as condições de transporte, pertence aos SLH.

Tive a oportunidade de auxiliar durante o processo da conferência das encomendas, tanto qualitativa como quantitativa. Dos medicamentos com circuito especial, apenas ajudei na recepção e conferência de citotóxicos por não terem sido efetuadas encomendas dos restantes durante o meu período de estágio no SAL.

3.3. Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos é feito de acordo com as suas características e especificidades. São garantidas as condições de humidade e temperatura necessárias ao correto acondicionamento dos medicamentos pela utilização de ar condicionado. A inexistência de janelas permite a proteção dos

medicamentos à luz solar direta e a otimização do espaço é fulcral para uma boa organização dos armazéns.

Se necessitarem de acondicionamento refrigerado são colocados nas câmaras frigoríficas 1 e 2 com sistema de registo de temperatura (mantendo-se uma variação aceitável entre os 2-8°C), os injetáveis de grande volume são armazenados em dois armazéns devidamente identificados e no armazém dos desinfetantes estão armazenados os desinfetantes, loções hidratantes corporais, cremes gordos, testes e reagentes.

Produtos inflamáveis são mantidos num armazém específico, com detetor de fumos, chão impermeável e inclinado, paredes reforçadas e resistentes ao fogo e com porta capaz de conter o fogo no interior em caso de incêndio.

No armazém central, ou armazém 10, onde passei a maior parte do tempo que estive neste setor, encontram-se os medicamentos que fornecem todos os outros setores e serviços hospitalares. A organização dos medicamentos nas prateleiras é feita por ordem alfabética de DCI, por dosagem e forma farmacêutica. Dentro do armazém 10 existe uma área geral onde se armazena a maioria dos medicamentos e uma área separada para armazenamento de anestésicos, colírios, material de penso, antibacterianos, tuberculostáticos, medicamentos de uso em ambulatório, estomatologia, contraceptivos, leites e hemoderivados.

Os citotóxicos que não necessitem de refrigeração estão armazenados em estantes visivelmente isoladas e identificadas para esse fim. Os MEPs estão guardados num armário com fechadura de segurança. Bolsas de alimentação parentérica e outro tipo de produtos de suporte alimentar também se encontram separados dos medicamentos.

A organização nos armazéns segue a regra Firts-Expire/First-Out, colocando-se os de validade mais curta de mais fácil acesso para serem utilizados primeiro.

Existe, ainda, uma zona no armazém 10 com várias gavetas onde estão os blisters e ampolas que saem mais frequentemente para tornar a satisfação dos pedidos dos serviços mais eficiente.

3.4. Distribuição e Reposição de Stocks

3.4.1. Reposição por níveis

Tendo em conta os perfis de consumo de cada serviço, são estabelecidos mínimos para certos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos necessários frequentemente aos serviços. Esta seleção cabe ao farmacêutico responsável pelo SLH, ao enfermeiro-chefe e ao diretor do serviço clínico.[7]

A partir desta seleção podem ser feitos dois tipos principais de distribuição: Distribuição Tradicional, onde se fazem pedidos informáticos pelos responsáveis de cada serviço, ou Reposição por Carros, com stock mínimo dos medicamentos mais utilizados em cada serviço.

Foram várias as vezes que auxiliei no processo de reposição por níveis, com conferência posterior por parte da TDT afeta ao SAL, tendo sido uma ótima oportunidade para conhecer os medicamentos, nomes comerciais, aspeto dos comprimidos/cápsulas e das formas farmacêuticas.

3.4.1.1. Distribuição Tradicional ou Clássica

Periodicamente são feitos pedidos informáticos por parte do enfermeiro-chefe, ou de alguém que ele delegue, com base nas quantidades mínimas estabelecidas para cada medicamento. Os pedidos feitos até às 14h de cada dia, são entregues no próprio dia. Após essa hora, a entrega é feita no dia seguinte.

Os medicamentos são conferidos pelo TF da área da Logística e, conseqüentemente, imputados informaticamente ao serviço requisitante. O número de pedidos por serviço é registado num dossier e assinado e datado pelo AO, responsável pela sua distribuição, e pelo enfermeiro que os receciona.

3.4.1.2. Carros de Reposição

Este tipo de distribuição mantém acessível ao serviço medicamentos de uso frequente sem que tenham de estar sempre a recorrer a pedidos informáticos que podem demorar algum tempo a serem satisfeitos.

Existem dois carros de reposição no serviço de Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e Urgência Pediátrica (UP), pelo que enquanto um carro está a ser repostado no armazém, o outro está a ser utilizado, evitando a inacessibilidade aos medicamentos por parte dos profissionais de saúde de cada serviço. Para os serviços de Urgência Obstétrica (UO), Neonatologia e Unidade de Cirurgia em Ambulatório (UCA) existe apenas um carro de reposição. Para além destes, existe ainda uma Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER).

Cada carro tem um conjunto de medicamentos estabelecido que é revisto periodicamente para satisfazer as carências de cada serviço. De acordo com a necessidade, a frequência de reposição dos carros pode variar de uma a duas vezes por semana, ocorrendo sempre em dias pré-definidos e protocolados pelo hospital. [7]

A reposição do stock nestes carros é feita com o auxílio da leitura dos códigos de barras específicos de cada medicamento e pela quantificação do número de unidoses dispensadas de cada um. Desta forma, o stock no armazém central é atualizado automaticamente.

No fim de cada mês, todos os medicamentos dos carros são analisados para redistribuir fármacos com validade prestes a expirar por serviços em que o seu uso é mais frequente.

3.4.2. Reposição Semi-automática - Pyxis

O Pyxis é um sistema de reposição semi-automática que está presente nos serviços de Urgência Geral (UG), Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), UP e Bloco Operatório (BO).

O stock mínimo e máximo de cada medicamento em cada Pyxis e a frequência da sua reposição são definidos pelo farmacêutico responsável pelo SAL, juntamente com o enfermeiro-chefe e o diretor do serviço clínico em causa, tendo em conta a utilização no mesmo.[2]

O acesso ao Pyxis é limitado a utilizadores com password e impressão digital registada, de forma a manter o registo de todas as intervenções. Para além destes dados de acesso, o enfermeiro tem de registar o nome do doente para quem é destinado o medicamento que pretende retirar do sistema, atualizando automaticamente os stocks e a informação terapêutica do doente. A listagem dos produtos em falta é retirada do sistema informático periodicamente e os medicamentos em falta são preparados no armazém 10 nas quantidades necessárias à manutenção de stock.[8]

A reposição de stock em cada serviço é feita em dias da semana previamente estabelecidos e protocolados, com frequência variável de acordo com as necessidades do mesmo. Exceções a estas periodicidades de reposição podem ocorrer quando existem feriados coincidentes com os dias da reposição, aumentando-se o stock na reposição anterior ou repondo-o no dia anterior ao feriado.

Aquando da reposição de stock no Pyxis de cada serviço, é feita a contagem física do stock e a confirmação da validade de medicamento com a apresentada no sistema. Mensalmente, as validades são analisadas informaticamente para remoção ou redistribuição de medicamentos em risco de expirar. Assim, estes podem ser substituídos por outros com validade superior e/ou utilizados noutra serviço.[8]

A lista emitida com os medicamentos a repor é gerada com base no stock mínimo ou máximo para cada medicamento em cada serviço clínico. Esta contém o nome dos medicamentos, o stock mínimo e máximo estabelecido, a quantidade existente no Pyxis e a quantidade a repor. O TF da área da logística é o responsável pelo controlo deste processo. [8]

A conferência dos medicamentos a repor é feita por um TDT, sendo fulcral para evitar a ocorrência de erros que, mesmo assim, podem acontecer. Muitos erros são

detetados neste processo, especialmente relativos a alteração das formas farmacêuticas.

Após cada recarga, o TF responsável pela mesma emite uma lista de discrepâncias que devem ser analisadas em conjunto com o enfermeiro-chefe para serem justificadas.[8]

A grande vantagem deste tipo de distribuição, comparativamente à distribuição por níveis em carros de reposição, está no controlo mais rigoroso do stock e das validades dos produtos, alertando quando se atinge o stock mínimo e facilitando a deteção de medicamentos com o prazo de validade a expirar.

Acompanhei e auxiliei regularmente a reposição de stock nos Pyxis de cada serviço, bem como na conferência de stocks e validades.

3.5. Controlo de stock e validade no Setor de Aquisição de Logística

No armazém central a contagem física de stocks é feita todas as manhãs para os medicamentos que constem na classificação ABC, seleccionados aleatoriamente pelo sistema informático, de forma a comparar o stock real com o stock informático, corrigir erros, analisar as causas e prevenir futuras recorrências. No início e final da semana a contagem de stocks é feita para materiais de penso, soros, pomadas, anestésicos, colírios, antissépticos e inflamáveis, ou seja, medicamentos, produtos e dispositivos médicos que não existam noutros armazéns dos SFH. Discrepâncias de stock neste SAL podem ser justificadas por erros nas transferências de medicamentos entre armazéns, sendo necessário confirmar com os restantes armazéns o seu stock qualitativa e quantitativamente.

Mensalmente é impressa uma lista com os medicamentos no armazém central, e respetivo lote, cuja validade é inferior a quatro meses. Verifica-se, por contagem física, se esses medicamentos ainda estão nos armazéns e frigoríficos, etiquetando-se com “validade curta” aqueles se estiverem realmente nessas condições, de forma a priorizar a sua saída. Estes medicamentos e produtos com validade curta, e respetivas quantidades, são registados informaticamente numa lista que é enviada para o Serviço de Aprovisionamento na tentativa de conseguir devolução ao laboratório ou crédito. Quando isso não é possível, o farmacêutico responsável pela SAL pode fazer um acordo com outro hospital que utilize mais rapidamente o medicamento em questão. Estas negociações são especialmente importantes em medicamentos da classe A, tendo em conta o seu custo. Medicamentos cuja validade tenha terminado devem ser transferidos para o armazém central onde ficam a aguardar abate informático.[9] O início do meu estágio coincidiu com o início do mês de abril, pelo que pude fazer

parte da conferência de validades dos injetáveis de grandes volumes, detetando alguns com prazo de validade igual a quatro meses.

Nos serviços, o stock é comparado de três em três meses sendo devolvidos ao armazém central todos os medicamentos que estejam a mais e excretados os que tenham validade expirada ou estejam armazenados incorretamente, registando-se no sistema informático todas as movimentações efetuadas. O meu estágio no SAL coincidiu com este processo trimestral pelo que auxiliei na limpeza dos Pyxis de cada serviço e na conferência de stock dos mesmos. Detetamos, ainda, cremes de cocaína (medicamento manipulado) em mau estado de conservação e um deles com validade expirada pelo que foi necessário chamar o TDT responsável pelos manipulados, o TDT afeto ao setor da logística e notificação do Farmacêutico responsável.

4. Setor de Dose Unitária

4.1. Distribuição em Dose Individual Diária

Todos os dias se prepara a medicação para os doentes em internamento do HPC e desde 22 de maio de 2017 começou-se a preparar também para o Hospital do Fundão, rondando cerca de 300 camas diárias.

Este sistema de distribuição em dose unitária tem como objetivo aumentar a segurança no circuito do medicamento, reduzir a ocorrência de interações e reduzir os desperdícios, racionalizando da melhor forma a terapêutica e permitindo conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico do doente. Um dos benefícios mais importantes é o aumento da disponibilidade dos enfermeiros para tratar do doente, reduzindo o tempo despendido na gestão dos medicamentos.[2]

É impressa uma lista com todos os doentes de cada serviço e respetiva medicação. Esta é preparada pelos TF em cassetes individuais para cada doente, discriminando as administrações em jejum, pequeno-almoço, meio da manhã, almoço, tarde, jantar e antes de deitar. Após preparação, levam-se as gavetas com as cassetes para a sala de validação onde são conferidas pelos farmacêuticos.

Cada cassete é identificada com o nome do doente, número do processo clínico, serviço, número de cama e data. Se o doente tiver medicação termolábil, esta é colocada no frigorífico em local específico para “Dose Unitária”, num saco com a identificação do doente. As etiquetas das cassetes dos doentes com medicação termolábil são viradas ao contrário com a descrição “FRIO” para que o AO a retire do frigorífico imediatamente antes da entrega da medicação nos serviços. Medicamentos de maior volume que não caibam nas gavetas, são enviados em sacos com etiqueta igual à que identifica a cassete do doente, numa caixa à parte.

As cassetes são preparadas para 24h, por serviço e enviadas em horários previamente estabelecidos com os serviços clínicos. Às sextas-feiras são também preparadas as gavetas correspondentes aos dias de fim de semana, identificando-se cada uma com o dia do mês e o dia da semana a que corresponde. A preparação para dias de feriados é feita no dia anterior, identificando as gavetas de forma semelhante à utilizada para os fins de semana.

Após envio das cassetes para o serviço, faz-se a imputação dos medicamentos enviados para atualizar o stock informático no armazém 12. Certo tipo de medicamentos (anti-neoplásicos, imunomoduladores, entre outros) são imputados ao doente com o respetivo lote, de forma a permitir a rastreabilidade de todos os movimentos associados a esta medicação.

Qualquer falha detetada pela enfermagem ao conferir a medicação deve ser reportada aos SFH por escrito até duas horas após a entrega da medicação, informando sobre o nome do doente, o número do seu processo clínico, o número de cama e o medicamento errado ou em falta. Toda a medicação que não seja utilizada pelo doente é devolvida por um TDT e revertida aos SFH.

Diariamente, ajudei na conferência das gavetas e caixas, registando as não conformidades, ou falta delas, num documento Excel específico para o efeito. Pude também alterar a medicação das gavetas de acordo com as modificações terapêuticas prescritas após a preparação das cassetes pelos TDTs.

No SDU monitorizam-se, entre outros parâmetros, as visitas clínicas aos serviços, o número de reclamações na distribuição por níveis, os erros de medicação nas gavetas de dose unitária, o número de regularizações efetuadas e o cumprimento do horário de entrega da medicação. Estes têm como objetivo aumentar a segurança do circuito do medicamento, diminuindo o risco de interações, racionalizando melhor a terapêutica e os custos e diminuindo o tempo e trabalho dos enfermeiros na gestão e preparação dos medicamentos.

4.2. Prescrição

As prescrições chegam ao SDU sob a forma eletrónica, exceto em caso de médicos com autorização para prescrever manualmente ou falha do sistema. As prescrições manuais necessitam de transcrição por parte do farmacêutico para o sistema informático, estando muitas vezes incompletas, o que proporciona mais erros e ocupa mais tempo aos farmacêuticos.

Os serviços de UCI e de UAVC transmitem as suas prescrições aos SFH sob a forma de tabelas em formato PDF, acessíveis através de uma pasta partilhada. Estas são posteriormente transcritas pelo farmacêutico para o SGICM.

Para facilitar e rentabilizar tempo aos médicos, foram instituídos protocolos informáticos para determinadas patologias ou associações farmacológicas, definidos previamente pelo médico responsável pelo serviço e pelo farmacêutico afeto ao SDU. Tive a oportunidade de assistir à colaboração entre ambos para reestruturar os protocolos de um dos serviços, atualizando-os de acordo com as necessidades do mesmo e com as normas da Direção Geral de Saúde em vigor.

Todas as prescrições médicas são validadas pelos farmacêuticos, sendo verificado o nome do doente, médico prescritor, data de prescrição, DCI, dosagem do medicamento, frequência de administração, via de administração, interações e todas as justificações necessárias para a toma de determinados antibióticos (ex: Meropenem).

Pude observar o processo de validação de prescrições, ajudando no cálculo e confirmação de algumas doses de medicamentos injetáveis e *per os*. Calculei a quantidade de ampolas de Dobutamina, Dinitrato de Isossorbida e Amiodarona necessárias para administrar a dose correta em perfusão durante 24h.

4.3. Pedidos Urgentes

Todos os dias são satisfeitos os pedidos urgentes para doentes ou serviços, feitos por Requisição Interna e estes apenas podem ser dispensados por um farmacêutico ou um TDT. Os pedidos urgentes são satisfeitos o mais depressa possível, sendo entregues por um AO quatro vezes por dia: 9h30, 12h30, 16h e 17h30. Caso o serviço necessite da medicação a outra altura do dia, pode enviar um AO do próprio serviço aos SFH para levantar a medicação.

O número de pedidos urgentes enviado para cada serviço é registado num documento, assinado pelo AO que o irá entregar e pelo responsável pela receção do mesmo. Pedidos urgentes de medicamentos termolábeis são guardados isoladamente no frigorífico do armazém 12 e transportados com um termorregulador de forma a manter a cadeia de frio.

4.4. Sistema semi-automático - Kardex

O Kardex é um equipamento semi-automático usado no auxílio da preparação da medicação com o objetivo de reduzir os erros e o tempo, melhorar a qualidade do trabalho e racionalizar os stocks nas unidades de distribuição.[2]

Para economizar tempo e tornar o processo mais eficiente, o Kardex seleciona os medicamentos a retirar por ordem de arrumação no seu interior, pelo que a medicação não é preparada doente a doente, mas medicamento a medicamento. Introduce-se o serviço e a data que se pretende preparar a medicação em dose individualizada e o sistema informático do equipamento vai informando sobre o nome

do doente, o número do processo clínico, o DCI do medicamento, a respetiva dose e forma farmacêutica e o(s) horário(s) de administração para facilitar a preparação das gavetas de Dose Unitária. Os medicamentos estão armazenados em gavetas dentro do Kardex que vão sendo expostas e assinaladas com uma luz vermelha para evitar trocas de medicação. O stock é atualizado automaticamente à medida que se confirma a remoção da medicação.

Medicamentos que não estejam no Kardex são impressos numa listagem com as informações identificativas do doente e frequência de administração. Estes são adquiridos no armazém 12, por terem dimensões que não permitem o seu armazenamento no Kardex, ou retirados posteriormente do Fast Dispensing System (FDS), por terem de sofrer o processo de reembalagem (Ver 6.4 Reembalagem e Fast Dispensing System).

4.5. Controlo de stock e validade no Setor de Dose Unitária

No armazém 12 a contagem física de stocks é feita todas as manhãs, em conjunto com o armazém central, para os medicamentos que constem na classificação ABC. As validades são confirmadas periodicamente e sublinham-se com marcador fluorescente os blisters com validade inferior a dois meses para que se dê prioridade à sua utilização.

5. Setor de Ambulatório

5.1. Distribuição em ambulatório

A distribuição pelo setor de ambulatório tem como principais funções identificar, prevenir e resolver problemas reais ou potenciais do doente relativos à terapêutica. Permite um maior controlo de terapêuticas com efeitos secundários mais graves, mais caras, que necessitem de uma alta *compliance* ou que são completamente comparticipadas apenas quando dispensadas a nível Hospitalar.[2, 3]

Para além disso, garante o acesso à medicação por todos os doentes, permite o controlo da sua adesão à terapêutica e a monitorização dos seus efeitos secundários. O doente continua a terapêutica em casa, reduzindo-se os riscos do internamento e os custos associados aos desperdícios.

Nos SFH do CHCB, este tipo de distribuição e monitorização é da responsabilidade dos farmacêuticos afetos a este SA, bem como a informação do doente, o controlo e o registo do seu perfil farmacoterapêutico, a elaboração de procedimentos de dispensa e o processamento de receituário.[3]

Existem despachos e portarias que regulam a dispensa de medicamentos para determinado tipo de doenças, como Insuficiência Renal, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltipla, Artrite Reumatoide, entre outros, sendo o custo da terapêutica suportado pelo Estado. [3, 10] Contudo, podem ser emitidas autorizações individuais para dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos, que não estejam legislados, a doentes com carência económica. As circunstâncias deste tipo de dispensa são previamente definidas pelo Conselho de Administração Hospitalar, após comprovação de carência económica por parte dos Serviços Sociais. Podem também ser cedidos medicamentos após emissão de uma autorização genérica ou de uma autorização associada a determinada patologia pelo Conselho de Administração, como acontece com a cedência de medicamentos oncológicos. Os custos destas terapêuticas não legisladas são suportados pelo hospital. Podem, ainda, ser dispensados medicamentos de forma gratuita a doentes do serviço de urgência pela necessidade de assegurar a continuidade da terapêutica por tempo limitado.

Para além da dispensa de medicamentos em regime ambulatorio, o SA é também responsável pela reposição MEPs e MHs nos serviços clínicos.

Neste setor, existem vários índices de qualidade e objetivos a atingir. Alguns dos principais são a monitorização das regularizações efetuadas, a imputação aos centros de custos, a atualização dos folhetos informativos e o envio mensal do mapa de registo de biológicos ao INFARMED. É, ainda, controlada a distribuição de circuitos especiais, ou seja, MHs e MEPs.

5.2. Prescrição

As prescrições chegam ao setor de Ambulatório tanto sob a forma informatizada, o que diminui a ocorrência de erros, como sob a forma não informatizada. Estas são validadas, verificando o correto preenchimento de todos os campos identificadores do doente, do médico prescriptor e do medicamento a fornecer, assim como a validade da prescrição e a correta indicação do despacho/portaria para a patologia em questão.

Diariamente são conferidas as prescrições do dia anterior (ou do fim de semana) para verificar se os medicamentos dispensados, e as respetivas quantidades, estão de acordo com a patologia do doente e foram imputadas ao doente. São também conferidos os registos de consumos aos serviços (dos MEPs) e aos doentes (dos MHs), acedendo às informações com o código informático obtido aquando da imputação dos medicamentos.

5.3. Dispensa

A medicação no SA, quando dispensada pela primeira vez, é dispensada de preferência ao doente ou ao seu cuidador, sendo explicada a posologia, o objetivo da medicação e os principais efeitos adversos, sob a forma verbal e escrita. O doente/cuidador é identificado com o seu CC ou BI e assina um termo de responsabilidade em como está encarregue do acondicionamento e correta administração da medicação dispensada. Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos são devidamente identificados com nome e número do processo do doente e indicação do seu DCI, forma farmacêutica, dosagem e posologia.

Para reforçar a informação transmitida aos doentes de forma verbal, são-lhes entregues folhetos informativos na primeira dispensa, relativos aos medicamentos que estão a tomar. Estes informam acerca do correto armazenamento e administração, cuidados gerais durante a terapêutica, principais efeitos adversos e precauções a ter.

Para além dos folhetos informativos, os medicamentos dispensados são etiquetados com pictogramas, que passaram um processo de seleção com mais de 80% de aceitabilidade em inquérito aos doentes e profissionais de saúde, que reforçam a informação verbal acerca da administração ou armazenamento correto dos mesmos.

A cada dispensa, os doentes e cuidadores devem ser lembrados de que a medicação, apesar de ser gratuita, tem um custo para o Estado e, por isso, deve ser cuidadosamente armazenada e a terapêutica corretamente cumprida para evitar gastos desnecessários ao Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Os medicamentos são cedidos, sempre que possível, nas embalagens originais. Caso contrário, são devidamente embalados e rotulados. De maneira a garantir a rastreabilidade dos medicamentos, a cedência dos mesmos é feita por lote, existindo registo informático do respetivo DCI, nome comercial, forma farmacêutica, posologia, quantidade fornecida, duração do tratamento, data e nome do farmacêutico responsável pela dispensa, associados ao nome do doente, ao número do seu processo clínico, ao seu telefone e morada, ao histórico clínico e ao nome do médico prescritor.[3]

A medicação dispensada é a correspondente a 30 dias de terapêutica, exceto no caso dos anti-concecionais (cedidos para 3 meses), anti-retrovirais (cedidos até 2 meses de acordo com indicação médica) e terapêuticas que rondem os 40€ para doentes que morem a mais de 25km do hospital (pode ser cedida medicação para 3 meses ao apresentarem no hospital a carta do INFARMED que autorize essa dispensa).[11, 12] Esta última exceção foi aceite a partir do momento em que se impediu a entrega de medicação por correio para doentes que morassem longe do hospital, sendo esta uma alternativa para tentar facilitar a deslocação ao hospital. Pode ser autorizada a

dispensa de medicação para mais tempo, por exemplo, doentes que tenham de se deslocar ao estrangeiro, mas apenas com autorização do Conselho de Administração.[12]

Se a próxima consulta for antes dos 30 dias, a medicação dispensada deve ser a suficiente para garantir a terapêutica até essa data, sendo necessário confirmar com o doente a medicação que ainda tem disponível em casa. Desta forma, evita-se o desperdício de medicação que ocorreria em caso de adaptação ou alteração da terapêutica na consulta médica. Este sistema de dispensa de medicação permite ter noção da adesão à terapêutica por parte do doente, pois é perceptível a frequência de ida ao ambulatório e quantidade de medicação levantada.

Em caso de suspeita de falta de *compliance* à terapêutica, o médico deve ser informado, de forma verbal ou escrita, para estar consciente da situação e poder avaliar os resultados clínicos corretamente.

Durante o meu estágio no setor de ambulatório, pude atualizar o layout de vários folhetos informativos e elaborar o folheto informativo para a Teriflunomida, novo medicamento para uso em doentes com Esclerose Múltipla, e para o Tafamidis. Os SFH do CHCB têm um Protocolo de Dispensa por Proximidade com o Hospital do Porto para cedência de Tafamidis a doentes com Paramiloidose. Este medicamento não está incluído no stock da Farmácia Hospitalar, mas é guardado no armário dos MEPs do armazém 20, separado e identificado com o nome dos doentes.

5.4. Medicamentos Biológicos

Os medicamentos abrangidos pelo regime excecional de comparticipação estão descritos no Anexo II da Portaria 48/2016, 22 de março, onde o Artigo 5º refere que os doentes podem levantar a medicação em qualquer hospital do SNS desde que o centro prescritor esteja registado no site da Direção Geral de Saúde e a dispensa do medicamento seja registada em local específico para o efeito.[13]

A receita externa é primeiro transcrita pelo farmacêutico e depois rececionada, confirmando a presença da portaria na receita. A receita original fica nos SFH com todas as informações registadas: medicação cedida (DCI, forma farmacêutica, dosagem, número de lote), data de cedência, quem levantou (nome, relação com o doente, número de BI ou CC) e respetiva assinatura, se apresentou ou não BI/CC do doente, número do episódio medicamento (aparece na prescrição informática), número do processo clínico do doente e número correspondente à imputação do medicamento.

Se o doente não puder levantar toda a medicação prescrita, uma vez que apenas se cede terapêutica para um mês, a prescrição fica arquivada nos SFH até que toda a medicação seja dispensada.

5.5. Circuitos especiais

5.5.1. Medicamentos hemoderivados

Os MHs estão incluídos nos circuitos especiais pelo seu risco de contaminação. Por forma a ser possível rastrear todo o seu percurso, registam-se todos os atos de requisição, distribuição e administração numa ficha constituída por duas vias: a Via Farmácia, que fica nos Serviços farmacêuticos, e a Via Serviço, que é guardada no processo do doente (Ver Anexo 8). [2, 14]

A ficha é preenchida pelo médico prescritor e validada pelo farmacêutico do setor do ambulatório, que verifica as doses prescritas, data, identificação do doente e do serviço requisitante. Os medicamentos são imputados por lote, registado na ficha juntamente com o número de certificado Infarmed. Pode fazer imputação de MHs aos doentes e confirmar se os registos informáticos correspondiam aos registados nas fichas.

Os medicamentos são imputados ao doente para atualizar o stock da farmácia, sendo registado na ficha o número/código de imputação, e devolução quando necessário, obtido informaticamente. Todos os dias, os códigos de imputação/devolução são utilizados para confirmar se ocorreu algum erro de imputação ou devolução, comparando-se o que está na ficha da Via Farmácia com o que ficou registado no sistema informático.

Anualmente, seleciona-se uma amostragem de 5% dos impressos totais de hemoderivados, de forma mais ou menos aleatória, para comparar e confirmar que está tudo conforme com o arquivo do doente. Por norma, tentam selecionar-se os serviços que costumam ter mais erros, como as medicinas, UCI ou UCAD. O número de não conformidades é registado e contabilizado para controlo da qualidade e deve ser tomada imediatamente uma ação corretiva.

Existem quatro embalagens de fibrinogénio e outras quatro de proteínas anticoagulantes contabilizadas no stock do armazém 20, mas que se encontram no serviço de Imunohematoterapia para facilitar o acesso rápido a este tipo de medicação em situações de Hiperfibrinólise Aguda ou AVC Hemorrágico de forma.

5.5.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

No Decreto-Lei nº.15/93 de 22 de janeiro estão apresentados, sob a forma de tabela, os MEPs que devem cumprir a distribuição por circuito especial. [3]

O stock nos serviços clínicos de cada medicamento é previamente determinado pelo farmacêutico e pelo médico responsável pelo serviço. Temporariamente, podem ser feitos ajustes ao stock fixo para dar resposta às necessidades dos doentes em cada serviço. A reposição destes stocks é feita semanalmente nos Pyxis por um farmacêutico responsável pelo SA e, periodicamente, o stock e a validade apresentados no sistema de reposição são confirmados fisicamente. Nos serviços que não possuem Pyxis também se procede à confirmação periódica do stock e validade dos MEPs.

Pude conferir stocks nos serviços da UG, UO, Unidade de Medicina Reprodutiva, Obstetrícia, Ginecologia, Carro de Emergência do Berçário, UCI, Pediatria, Neonatologia e UAVC.

Cada serviço tem um livro de requisições de MEPs com duplicado, ficando o original nos SFH e o duplicado retorna ao serviço requisitante. Ao contrário dos hemoderivados, estas requisições são imputadas ao serviço após validação. É confirmado o serviço requisitante, DCI, forma farmacêutica, lote, dosagem, quantidade administrada, nome do doente a quem foi administrado, rubrica do enfermeiro, data de administração e assinatura do farmacêutico que dispensou. Fiz imputação das requisições feitas ao ambulatório diariamente e conferi os dados registados informaticamente com as informações de cada ficha de requisição.

Trimestralmente, envia-se uma lista ao Infarmed com o registo das entradas e saídas de MEPs, encerrando as requisições dos serviços desses meses.

5.6. Reconciliação Terapêutica

A reconciliação Terapêutica permite evitar situações que ponham em causa a segurança do doente, como interações farmacológicas ou duplicação de medicação, que resultem de má informação do doente por parte dos profissionais de saúde.

Nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, desenvolveu-se uma ficha informatizada que permite a análise de todo o histórico medicamentoso do doente, com acesso direto às informações presentes no Infomed. O objetivo é que o doente se mantenha informado acerca da sua medicação: o que toma; para que serve; como tomar; o que não deve tomar.

Assim, é entregue ao doente um cartão com a identificação do mesmo e uma tabela com a sua prescrição, dose e patologia, auxiliada de pictogramas que reforcem a informação prestada verbalmente.

5.7. Seguimento do Doente

Diariamente, registam-se em documento Excel as datas de cedência de determinada medicação para cada doente. O objetivo é facilitar a avaliação da *compliance* em tratamentos em que este seja um fator crucial ou em terapêuticas de elevados custos. Assim, sempre que existirem dúvidas relativamente à adesão à terapêutica dos doentes, pode-se consultar este documento e conferir a frequência de cedências.

Existem três documentos Excel: um para medicamentos manipulados, outro para medicamentos para a Esclerose Múltipla e um terceiro para medicamentos variados, onde os doentes estão separados por serviço clínico e medicamento.

Pude atualizar estes documentos diariamente e analisei também os dados relativos à adesão à terapêutica através de comparação das datas registadas com a prescrição clínica e registo de consumos ao doente desde o início do ano de 2017.

5.8. Controlo de stock e validade no Setor de Ambulatório

No armazém 20, a contagem de stock dos medicamentos e produtos farmacêuticos é feita no final de cada semana. Qualquer tipo de irregularidades é verificado pela contagem física dos medicamentos no Concis e no armazém 10, estando o problema relacionado com erros de transferências ou de stock informático do Concis. Caso não se consiga perceber a origem do erro, este é registado como não conformidade. As validades são controladas mensalmente a pedido do armazém central, mediante listagem emitida pela TDT afeta ao SAL.

6. Setor de Farmacotecnia

A Farmacotecnia é uma área dos SFH encarregue pela manipulação de medicamentos de forma a conseguir dar resposta às necessidades terapêuticas de todos os doentes, incluindo crianças, idosos e pessoas com patologias especiais. [2, 3]

Esta área engloba a preparação de medicação especificamente para um doente, como é o caso dos citotóxicos ou de certos manipulados, e a reembalagem de medicamentos com o objetivo de facilitar a dispensa individualizada na dose certa e reduzir o desperdício de medicação. Cada tipo de preparação tem exigências diferentes que necessitam de ser cumpridas, sendo cada uma sujeita a um controlo de qualidade diferente.[2]

No SFH do HPC estão dois farmacêuticos responsáveis pela área das preparações estéreis, contando com o auxílio de outros farmacêuticos em dias de mais trabalho ou

em períodos de férias e folgas. Tanto a área de preparações não estéreis como a área de embalagem estão sob a responsabilidade de um farmacêutico e um TF.

6.1. Preparação de Manipulados Estéreis

A sala de estéreis possui um sistema modular de preparação de nutrição parentérica (SMPNP) e um sistema modular de preparação de citotóxicos (SMPC). O SMPNP tem uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, protegendo o produto dos contaminantes externos, enquanto o SMPC tem uma câmara de fluxo laminar vertical, Classe II, tipo B, protegendo tanto o produto manipulado como o ambiente e o manipulador. Junto ao SMPC existe, ainda, um kit de derrames de citotóxicos.

Cada sistema modular possui uma sala limpa de preparação, onde se preparam os manipulados estéreis, e uma pré-sala, onde o manipulador se desinfeta e equipa devidamente com bata, touca, máscara, luvas e proteção de pés. Estes materiais de proteção são diferentes nos dois sistemas modulares uma vez que os materiais manuseados no SMPC necessitam de mais cuidados. Por isso, o equipamento de proteção pessoal no SMPC tem de ter mais especificações (máscaras bico de pato P2 ou P3, batas mais grossas e com punhos mais fechados e luvas mais grossas). [2]

Mensalmente faz-se o controlo microbiológico das câmaras de fluxo laminar. São utilizadas duas zaragatoas estéreis em cada câmara, variando os locais de análise de mês a mês. Os resultados têm sido negativos para a presença de bactérias e fungos, mas devido ao aumento do número de preparações, especialmente no SMPC, pretende-se aumentar a frequência do controlo microbiológico. Os filtros HEPA das salas limpas e da câmara de fluxo laminar vertical são trocados semestralmente e os pré-filtros das salas limpas são trocados trimestralmente.

Antes de utilizar a câmara de fluxo de ar laminar deve-se proceder à verificação da temperatura e pressão e respetivo registo para controlo de não conformidades. No SMPNP devem-se obter valores de temperatura entre os 18,5-23,5°C e de pressão na pré-sala/sala de preparação de nutrição parentérica de 1-2 mmH₂O/3-4 mmH₂O. No SMPC, os valores são ligeiramente diferentes, sendo <25°C para a temperatura e pressão na pré-sala/sala de preparação de citotóxicos de >1 mmH₂O/ <0 mmH₂O. Esta diferença de pressão entre a pré-sala e a sala limpa de preparação no SMPC é fulcral para impedir a saída de partículas nocivas da sala de preparação de citotóxicos para a pré-sala e para o exterior.

Os sistemas modulares são ligados 30 minutos antes da sua utilização, para estabilização dos valores de pressão e temperatura, e são desligados cerca de 15 a 20 minutos após a conclusão da sua utilização, garantindo que todas as partículas do ar foram filtradas. Para além disso, a câmara de fluxo laminar é desinfetada antes e

após a manipulação de qualquer tipo de produtos no seu interior. Esta desinfecção é feita com álcool a 70%, previamente esterilizado.

6.1.1.Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos

A prescrição de protocolos de quimioterapia é eletrónica, exceto para médicos com autorização para prescrição manual ou falha eletrónica, e podem ser selecionados protocolos específicos para cada regime, tal como descrito no ponto 1 do Artigo 8º, Portaria 224/2015 de 27 de julho.[15] Estes protocolos foram introduzidos pelos farmacêuticos e incluem cálculos automáticos para a dose de cada medicamento de quimioterapia, a pré-medicação a administrar e a periodicidade do tratamento. Estes fatores podem ser ajustados pelo médico prescriptor de forma a adaptar a pré-medicação ou as doses de quimioterapia ao doente, por exemplo quando este se encontra mais debilitado.

Por norma, a maioria das doses calculadas tem em conta a superfície corporal do doente, mas existem exceções, como é o caso da Carboplatina em que se calcula a dose através da área sob a curva (AUC), que representa a quantidade total de fármaco absorvida. O farmacêutico valida o protocolo de cada doente e confirma as dosagens de cada medicamento, contactando o médico prescriptor em caso de dúvida.

Os farmacêuticos responsáveis pelo SF do CHCB introduziram dezasseis alertas informáticos, associados a certos protocolos de quimioterapia, direcionados a médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Estes mostram ser essenciais ao profissional de saúde, transmitindo informações cruciais acerca da correta preparação, cuidados a ter com o fármaco e com a sua correta administração.

A identificação do doente é feita com nome, idade/data de nascimento e/ou número do processo clínico, de forma a reduzir os erros de medicação. Todos os medicamentos preparados na sala limpa são rotulados com a informação identificativa do doente e do hospital, constituição do medicamento, via de administração, dose e volume, duração do tratamento, velocidade de perfusão, especificidades de conservação, hora da preparação e identificação “citotóxico” sublinhada a amarelo. Cada rótulo é validado e assinado pelo farmacêutico afeto ao serviço.

Quando a medicação se encontra preparada, é enviada em sacos individualizados para cada doente e com um exemplar da prescrição no interior de forma a identificar para quem se destina. Um segundo saco é utilizado para identificar o transporte de medicamentos citotóxicos. O transporte é feito por um AO dentro de um termo com termorregulador acompanhado de uma folha onde se registam a hora de confirmação da prescrição de cada doente e a hora de receção da mesma no Hospital de Dia. Pode auxiliar na elaboração deste documento de registo e inserir no sistema informático a diferença entre os tempos para cálculo dos índices de qualidade.

No final do dia são imputados os medicamentos e produtos farmacêuticos utilizados na preparação da medicação dos doentes, de forma a alterar o stock informático. As imputações são feitas individualmente para cada doente e confirmadas no fim, comparando o número de saídas de cada medicamento e o número de embalagens que foram abertas. Esta confirmação é importante, pois nem sempre se gasta uma ampola de um citotóxico com um doente, podendo a mesma ser aproveitada para preparar a medicação de outro. Assim, imputa-se uma ampola parcialmente para cada doente de forma a corresponder ao que realmente foi feito e mantendo o stock no armazém 13 correto. O aproveitamento de um medicamento para vários doentes é crucial para uma boa gestão farmacêutica e, por isso, regista-se o valor monetário de todos os medicamentos, ou partes de medicamentos, que são reaproveitados no serviço de farmacotecnia de um dia para o outro.

Tem-se em atenção o tempo que o farmacêutico permanece no SMPC exposto a citotóxicos, existindo uma rotatividade entre os farmacêuticos do setor de farmacotecnia. Para além disso, as luvas do manuseador devem ser trocadas de meia em meia hora para garantir que o protegem corretamente.

Durante o período que passei neste setor pude preparar a pré-medicação dos doentes em tratamento, auxiliar na preparação dos rótulos e validei cálculos de dosagens com supervisão. Atualizei os documentos dos doentes em tratamento, retirando os que já não faziam regime de quimioterapia há seis meses ou mais, ou seja, desde outubro de 2016. Para além disso, pude auxiliar na reconstituição de Mitomicina 40 mg com 40 mL de NaCl 0,9%.

No armazém 13, ou sala de citotóxicos, existe um pequeno stock dos medicamentos e produtos farmacêuticos mais utilizados. Os citotóxicos encontram-se em armário fechado, organizados por ordem alfabética e com sinalética igual à utilizada no armazém central. Para além disso, foi desenvolvida uma sinalética para diferenciar os citotóxicos utilizados na preparação de quimioterapia. Assim, identificam-se os medicamentos preparados com pictogramas para “citotóxico”, “irritante” ou “vesicante” de acordo com as características do fármaco utilizado na preparação.

Os protocolos de quimioterapia que passaram pela farmacotecnia durante o meu período de estágio nesta área estão resumidos no Anexo 9. Para além de citotóxicos, podem ser preparadas outras medicações que necessitem de cuidados especiais de preparação, como é o caso da Alglucosidade Alfa, usada para tratamento da Doença de Pompe. Esta doença genética é caracterizada pela diminuição da capacidade de degradação de glicogénio pelos músculos. Por este motivo, estes doentes apresentam uma acumulação deste açúcar a nível muscular dificultando o seu funcionamento normal.[16]

Outro medicamento bastante preparado no SMPC é o Bevacizumab para administração intraocular em bloco operatório, no tratamento do Edema Macular. Esta patologia não tem origem compreendida, mas sabe-se que existe uma correlação entre o nível de Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) e a gravidade do Edema Macular do doente, sendo mais comum em doentes diabéticos após retinopatia.[17]

Foram também preparados diariamente medicamentos antivíricos, mais especificamente Ganciclovir, para o Hospital do Fundão para tratamento de Mononucleose, causada pelo vírus Epstein-Barr.[18]

Os farmacêuticos da farmacotecnia são constantemente contactados pelo médico, enfermeiros e outros farmacêuticos para esclarecer dúvidas relativamente aos medicamentos, administração, efeitos adversos e dispositivos médicos. Durante o meu estágio neste setor, os farmacêuticos do SF foram contactados porque um doente em tratamento contínuo com 5-fluorouracilo (5-FU) numa bomba Dosi-Fuser regressou ao HPC para remover o dispositivo e ainda tinha quase todo o volume de 5-FU por administrar. Esta bomba está recomendada para tratamento com este fármaco por possuir um orifício mais largo que a maioria das bombas, o que impede a obstrução por precipitação de 5-FU.[19] Contudo, supõe-se que tenha sido essa a causa do problema, reduzindo o fluxo de administração do fármaco e impedindo o correto decorrer do ciclo de quimioterapia. Procurei no INFARMED o documento de notificação de efeitos adversos em dispositivos médicos e algumas informações necessárias ao preenchimento do mesmo (CDM - Código do Dispositivo Médico) (Ver Anexo 10).[3]

6.1.2.Preparação de Nutrição Parentérica ou de outro tipo de preparações estéreis

A prescrição de nutrição parentérica é feita pelo médico informaticamente. Contudo, apenas o nome do doente aparece no módulo informático da nutrição parentérica do SGICM, informando o farmacêutico de que existe uma preparação deste género prescrita para aquele doente específico. O primeiro passo do farmacêutico é transcrever a prescrição, após validação da mesma, para este módulo da nutrição parentérica, podendo causar erros na transcrição. Este é um dos pontos em que se pode tentar melhorar, alterando o sistema informático para que a prescrição do médico seja automaticamente transferida para o módulo da nutrição parentérica.

Cada bolsa tem um tipo de preparação diferente. No CHCB preparam-se quatro tipos de bolsas (Ver Anexo 11), mas durante a minha estadia no SF apenas foi prescrita a bolsa do Smofkabiven Central, a qual também pude preparar algumas vezes. Começa-se por misturar a glucose e os aminoácidos e, posteriormente, misturam-se os lípidos. Após a homogeneização suave dos constituintes da bolsa, foram adicionados

oligoelementos, multivitaminas e glutamina-alanina, pela ordem descrita, e volta-se a homogeneizar.[20]

Nas bolsas da Nutriflex a ordem dos processos é ligeiramente diferente. Inicia-se a mistura da glucose com os aminoácidos, adicionam-se os oligoelementos, mistura-se com os lípidos e depois acrescentam-se as multivitaminas e a glutamina-alanina, nesta ordem. Ao lado da câmara de fluxo laminar horizontal, no exterior da sala limpa, podem-se consultar dois posters da Nutriflex que explicam a sequência de preparação das bolsas desta marca.[21]

Semanalmente, são retiradas duas amostras de 5 mL de uma das bolsas preparadas. Estas amostras são testadas para a presença de fungos e de bactérias e os resultados são registados informaticamente para o controlo de qualidade.

Os rótulos impressos têm a composição da bolsa, elementos identificadores do doente, data e hora de preparação, tempo de preparação e assinatura do farmacêutico que os validou. Uma cópia dos rótulos é impressa no verso da prescrição e é feito o controlo da qualidade da bolsa, avaliando-se características como o aspeto da bolsa (ausência de partículas, de precipitação e de separação de fases) e a integridade física da embalagem. Refere-se se foi retirada alguma amostra daquela bolsa para controlo microbiológico para facilitar a identificação em caso de resultado positivo. Este documento é verificado e validado por farmacêuticos diferentes, assinando cada um na área respetiva.

6.2. Preparação de Formulas Magistrais

O laboratório de preparações não estéreis dispõe de todo o material e matérias primas necessárias à preparação de manipulados, devidamente identificados, material de proteção (luvas, batas verdes, toucas e máscaras), um local específico para matérias primas em quarentena e outro para pomadas abertas, contentor de plástico rígido amarelo para produtos com corta-perfurantes, um saco vermelho para resíduos perigosos e um saco preto para resíduos não perigosos.

Existem zonas devidamente identificadas no balcão para serem colocados materiais por lavar, separando-se os materiais usados para preparação de manipulados de uso externo e interno, de maneira a evitar a contaminação dos manipulados de uso interno com matérias primas destinadas a uso externo e, portanto, com menos controlo microbiológico.

Toda a documentação dos aparelhos se encontra guardada, bem como documentação relacionada com os manipulados e matérias-primas do laboratório de forma a facilitar a rastreabilidade dos mesmos. Estes incluem as fichas dos manipulados preparados por data e rótulos, as calibrações das balanças, registos de entrega e transporte dos

manipulados, registo das matérias-primas, validades e respetivos boletins de análise e ainda um dossiê com dados acerca do material do laboratório (Material Safety Data Sheet - MSDS). Os documentos obrigatórios descritos no ponto 3 do Anexo II, Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, fazem parte da documentação do laboratório dos SFH do CHCB.[22]

A preparação de qualquer manipulado começa com a organização de todos os documentos, rótulos e matérias-primas necessárias. As fichas de preparação são completas com todos os dados necessários à rastreabilidade dos constituintes do manipulado, ou seja, matérias-primas utilizadas, validade, lote e fornecedor, sendo ainda registado a massa ou volume utilizados de componente para a preparação do volume/massa final do manipulado. Os passos que requeiram pesagem em balanças devem ser validados por um farmacêutico. Todo o processo de manipulação é descrito na ficha de preparação e as características do manipulado (cor, cheiro, aspeto, pH ou outras que sejam relevantes) são avaliadas para garantir que este se encontra conforme. É registado o material final de acondicionamento e anexa-se uma cópia do rótulo utilizado para a identificação do manipulado. O rótulo deve conter sempre o nome do Hospital, nome e contacto do médico prescriptor, nome do doente, descrição dos constituintes e respetivas dosagens, cuidados a ter com o manipulado relativos à utilização/acondicionamento (“Conservar no Frigorífico” ou “Uso Externo”) e a validade do mesmo. Esta é atribuída de acordo com as especificações do Formulário Galénico Português e tendo em consideração a validade das matérias-primas utilizadas, considerando-se sempre a validade que for mais curta. Todos estes processos se encontram de acordo com o descrito no Anexo II da Portaria nº 594/2004 de 2 de julho.[22]

Tal como referido no ponto 1.1 do Anexo II da Portaria acima mencionada, todos os passos de preparação do manipulado são validados por um farmacêutico confirmando se este se encontra ou não conforme.[22]

Aquando da rotulagem, é importante não colocar demasiada sinalética, pois pode-se desviar a atenção do utilizador dos aspetos realmente importantes. Caso o medicamento necessite de mais do que uma etiqueta de aviso, pode-se optar por colocar uma das etiquetas no saco em que vai ser dispensado, reduzindo a probabilidade ocorrer desvio de atenção.

A entrega de manipulados a cada serviço é feita em dias específicos da semana, pelo que a requisição das mesmas deve ser feita no dia anterior pelo enfermeiro responsável do serviço.

Assisti e auxiliei na preparação de um manipulado para ser entregue em Ambulatório, com designação “Vit.A Composta, pom + Sucralfato, susp oral - Administração

Tópica”. Esta pomada tem como composição suspensão oral de Sucralfato 1000 mg/5 mL, pomada de vaselina sólida, lanolina pura (matéria prima) e pomada de óxido de zinco 270 mg/g + óleo de fígado de bacalhau 200 mg/g. O sucralfato, neste tipo de manipulados (pomada de uso externo), é útil para aumentar a velocidade de cicatrização da epiderme. Este manipulado está a ser cada vez menos produzido, pois já existe uma pomada com constituição semelhante a ser comercializada.

Preparei 100 mL de uma Solução de Prednisolona 5 mg/mL (0,5% m/V) com supervisão do farmacêutico responsável pela área dos manipulados não estéreis. Todas as características a validar (homogeneidade, pH, quantidade e cor) estavam conformes.

As balanças do laboratório são calibradas anualmente por uma empresa externa certificada e mensalmente é feita a aferição das mesmas, recorrendo a massas padrão de forma a saber as quantidades máximas e mínimas que podem ser pesadas em cada balança com garantia de que não ocorrem variações superiores às aceitáveis em cada pesagem. Com a supervisão de uma TF, auxiliei na pesagem de várias massas padrão numa das balanças analíticas, sendo que os valores foram posteriormente analisados e validados pelo farmacêutico responsável.

Mensalmente, são envidadas três amostras de preparações não estéreis para o Labfit, empresa portuguesa especializada em controlo de qualidade, entre outras coisas, para controlo microbiológico dos preparados.[23]

6.3. Produção de Água Purificada

A água purificada foi sujeita a processos de purificação para se poder utilizar em produtos de aplicação farmacêutica, ou seja, manipulados e equipamentos.

Existem dois purificadores de água nos SFH do HPC. O mais utilizado encontra-se no laboratório de manipulados não estéreis, devendo ser produzida apenas a quantidade diária de água necessária sem se recorrer ao seu armazenamento. A água produzida é controlada microbiologicamente de seis em seis meses.

Sempre que se pretende retirar água deste aparelho deve-se verificar a bateria do purificador e a condutividade da água. A conformidade dos parâmetros, bem como a data e nome do operador, é registada informaticamente num documento específico para esse fim.

A água produzida pode ser distribuída pelos restantes serviços hospitalares, sendo necessário o controlo do volume requisitado, o nome do serviço, a verificação da bateria e da qualidade da água, qual o purificador utilizado, data e hora de purificação e rubrica do responsável pela preparação. A embalagem deve ser rotulada com indicações de conservação, identificação do purificador usado, data e hora de preparação e serviço requisitante.

6.4. Reembalagem e Fast Dispensing System

Os SFH do CHCB possuem um sistema de FDS. Este é um equipamento automatizado de reembalagem de formas orais sólidas para comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis.[2, 24] Comprimidos fracionados podem ser reembalados por FDS através da Detachable Table Adapter (Gaveta DTA), sendo adicionados manual e individualmente em cada compartimento as frações dos comprimidos que sairão posteriormente na manga.

Para além deste, possuem ainda uma máquina semi-automática de reembalagem, (MSAR) onde se pode proceder à reembalagem de comprimidos fracionados e/ou fotossensíveis.[24] Quando as quantidades a desblisterar o justificarem, é usada a máquina manual de desblisteramento (Sepha Press Out) para depois se proceder à sua reembalagem por MSAR.

O processo de reembalagem é essencial para se terem disponíveis medicamentos orais sólidos não comercializados nas doses prescritas ou quantidades inferiores às fornecidas em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalar individualmente. O fracionamento e reembalagem são feitos numa área específica da sala de reembalagem e apenas quando o processo não altera as características do medicamento, como a libertação do princípio ativo.

As principais vantagens deste tipo de sistemas estão relacionadas com o fácil acesso aos medicamentos nas doses prescritas, garantindo o seu correto acondicionamento e proteção contra fatores externos. Desta forma, o medicamento pode ser rapidamente administrado de forma segura e cómoda para o doente e enfermeiro.[2, 24]

Para evitar a contaminação cruzada entre medicamentos, o equipamento deve ser limpo entre cada alteração de princípio ativo e/ou lote reposto e devem ser retiradas todas as unidades medicamentosas que não foram reembaladas da área de reembalagem.[24] O processo de reembalagem é sempre feito com bata limpa, luvas, touca e máscara.

Medicamentos reembalados por MSAR tem de ser identificados com um rótulo que informe o DCI, a dosagem final após reembalagem (tendo em atenção se são comprimidos fracionados ou não), validade e laboratório.

Os medicamentos repostos em FDS têm cassetes próprias calibradas especificamente para a sua dosagem e laboratório. As suas informações registadas informaticamente: DCI, dosagem, laboratório, número de lote, validade da embalagem e validade após inserção no FDS (sempre a menor validade - 6 meses ou validade da embalagem). Estas informações são impressas e validadas por um farmacêutico, sendo

posteriormente arquivadas num dossiê, anexadas a parte da embalagem original do medicamento onde seja possível confirmar as informações registadas.[2, 3]

O equipamento FDS apenas pode ser manuseado por um farmacêutico ou TDT com formação e experiência adequadas. Para medicamentos que sejam reembalados através deste sistema, emite-se também um documento que, para além das informações anteriores, indica também o número de comprimidos reembalados e o lote atribuído pelos SFH.[24] Sai do FDS uma manga de saquinhos de plástico individuais, devidamente identificados, com o medicamento a reembalar.

No final, as unidades reembaladas ficam em quarentena até libertação do lote, ou seja, após validação pelo farmacêutico responsável pela área. São sempre verificadas as boas condições dos medicamentos, ou seja, sem defeito de fabrico, sem deterioração pela humidade, luz ou choque mecânico, etc. O estado dos comprimidos na manga é especialmente importante se forem metades, terços ou quartos de comprimido, de forma a garantir que a divisão do mesmo foi o mais correta possível e que a dosagem se mantém mais ou menos constante. Neste caso, é necessário identificar corretamente cada unidade da manga com a sinalética que informe em quantas partes o comprimido foi dividido, sendo o vermelho usado para as dosagens mais altas, amarelo para as dosagens intermédias e verde para as dosagens mais baixas.

Parte da embalagem original do medicamento com as informações de lote, validade, DCI, dosagem e laboratório, e um exemplar da informação constante na manga, incluindo sinalética adicionada, são adicionados à documentação arquivada.

Pude realizar a validação tanto de reembalagem como de reposição de stock em FDS, com posterior confirmação e assinatura por um farmacêutico responsável. Reembalei alguns comprimidos através de MSAR para dispensa em Dose Unitária, por não existir comercializada a dose prescrita.

Os indicadores de qualidade da reembalagem baseiam-se na monitorização de não conformidades, nos dados inseridos aquando do carregamento da FDS ou das informações nas mangas, bem como monitorizar as diferenças entre o stock informático e o stock real na FDS.

6.5. Controlo de stock e validade no Setor de Farmacotecnia

Também o stock físico do armazém 13 é verificado semanalmente e comparado com o stock informático e diariamente estimam-se se os fármacos que estão em stock são suficientes até à chegada da próxima encomenda, ou se é necessário fazer pedidos urgentes para conseguir dar resposta às necessidades do hospital. Quando chegam

novos materiais de uso clínico/dispositivos médicos ao setor de Farmacotecnia, os seus lotes, validades e fornecedor são registados num documento Excel informático. Neste regista-se também a data de abertura de um novo lote para facilitar a identificação de qualquer material em uso, no caso de não apresentarem as condições devidas. As validades são controladas mensalmente a pedido do armazém central, mediante listagem emitida pela TDT afeta ao SAL.

7. Informação Ativa e Passiva

Existem duas formas principais de informação: Ativa e Passiva. A informação passiva baseia-se na resposta a perguntas. Para facilitar o acesso a este tipo de informação e tornar mais eficiente a procura de respostas, os SFH do CHCB têm uma plataforma online onde estas são arquivadas, juntamente com a bibliografia utilizada, a pessoa que respondeu à questão, o tempo de resposta e quem acedeu à mesma. A informação ativa consiste na divulgação da informação que, no caso dos SFH do CHCB, é feita através da Intranet, do micro-site dos SFH e das newsletters (atualizadas de quatro em quatro meses). As orientações do INFARMED e os medicamentos introduzidos no formulário são algumas das informações transmitidas por estas vias ativas.

8. Qualidade, certificação e acreditação

Os SFH do CHCB dispõem de diversos procedimentos operativos e internos que regulam as atividades realizadas em cada setor, de forma a garantir a melhoria contínua dos mesmos. Estes fazem parte do SGQ que tem por base o modelo de certificação da norma NP EN ISO 9001/2008 e o modelo de acreditação da Joint Commission International (JCI). Contudo, começam a ser implementados procedimentos com base na norma NP EN ISO 9001/2015 para que, até ao final do presente ano, se encontrem certificados por esta norma mais recente.

Cada processo tem um objetivo e indicadores de qualidade que permitem avaliar o cumprimento, ou não, de cada meta. Estes são avaliados com diferentes periodicidades, de acordo com o tipo de indicador e com o setor, e permitem a otimização constante de cada atividade.

Foram também adotadas estratégias de gestão de risco para reduzir os erros associados à preparação e distribuição de medicamentos. A gestão de risco começa pela atribuição de um código de barras a cada medicamento e produto farmacêutico que entra nos SFH, sendo usado por todo o hospital.

Para reduzir o risco de erros na satisfação dos pedidos, estabeleceu-se um sistema de sinalética que permite identificar medicamentos perigosos, chamar a atenção para

embalagens idênticas, dosagens diferentes (verde - dosagem mais baixa; amarelo - dosagem intermédia; vermelho - dosagem mais elevada) e vias de administração. Medicamentos destinados à distribuição por unidade são rotulados com DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote e validade no verso de cada comprimido/cápsula, procedendo-se ao registo informático de todo o processo de rotulagem.[6] Foram também desenvolvidos outros tipos de sinalética para chamar à atenção para situações de risco: doentes com um ou mais nomes iguais, nomes invulgares ou outras.

Todas estas intervenções são importantes para diminuir o tempo de resposta aos pedidos dos serviços, permitir que qualquer colaborador saiba os perigos de manusear determinados medicamentos e prevenir erros/trocas de medicação.

Durante a preparação dos pedidos dos serviços, reparei que estavam dois medicamentos que continham cloranfenicol para uso oftálmico com o mesmo código de barras, mesmo DCI e mesma forma farmacêutica. Contudo, enquanto a pomada de cloranfenicol estava corretamente identificada, o colírio tinha a identificação repetida e igual à forma farmacêutica anteriormente referida. Foi corrigido o erro e registada a correção.

9. Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica

Certas funções hospitalares são essenciais para uma correta utilização do medicamento, como é o da farmacovigilância, da monitorização farmacocinética e da farmácia clínica. As suas utilidades estão dependentes da correta aplicação dos suportes técnicos e informáticos e da existência de farmacêuticos hospitalares especializados.[2]

9.1. Farmacovigilância Ativa e Passiva

A farmacovigilância ativa consiste na avaliação dos efeitos secundários dos medicamentos dispensados e administrados a nível hospitalar, de forma cuidada e especialmente atenta. Este tipo de farmacovigilância é adequado para medicação com graves efeitos secundários ou por estarem identificados com o triângulo preto invertido, requerendo vigilância extra.

Nos SFH do CHCB decorrem processos de farmacovigilância ativa em dezasseis fármacos diferentes, mudados anualmente e distribuídos pelos diferentes setores farmacêuticos.

Na Dose Unitária é feita farmacovigilância do Apixabano e o Aripiprazol e no SF são monitorizados a Vinflumina, o Trastuzumab e o Nivolumab. Promovem-se visitas aos

serviços que têm doentes em terapêutica com os fármacos em monitorização e, em conjunto com enfermeiro responsável pelo doente, avalia-se a ocorrência dos possíveis efeitos secundários. Existe um registo informático do número de doentes em que foi feita farmacovigilância de cada fármaco.

Já no SA, a monitorização ativa de efeitos secundários é feita para o Secucinumab, Certolizumab, Ruxolitinib, Osimertinib, Imatinib, Axitinib, Nintendanib, Pazopanib, Crizotinib, Teriflunomida e Fumarato de Dimetilo. Cada medicamento tem uma ficha de farmacovigilância ativa para preenchimento por parte do farmacêutico sempre que o doente for levantar medicação. Nesta ficha, inclui-se o nome e número de processo do doente, a medicação concomitante e os efeitos adversos experienciados desde o início da terapêutica, bem como outras observações pertinentes para a avaliação da terapêutica e do progresso do doente.

A farmacovigilância passiva consiste na notificação voluntária de efeitos adversos, através da constante monitorização dos efeitos da medicação dispensada ao doente.

Pude fazer a ficha de farmacovigilância ativa de Teriflunomida, tendo usado o Resumo das Características do Medicamento como fonte para a realização da tabela dos possíveis efeitos secundários e a sua respetiva frequência.

A Farmacovigilância realizada também é sujeita a controlo de qualidade, monitorizando-se o acompanhamento das terapêuticas, as interligações com os serviços, o número de visitas aos serviços sem visita clínica planeada, o número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa e o número de doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação.

9.2. Monitorização Farmacocinética

A monitorização farmacocinética é crucial para garantir o efeito desejado dos medicamentos no organismo dos doentes. Assim, nos SFH do CHCB, há uma grande sensibilização para a promoção de um controlo terapêutico individualizado nos doentes que iniciem terapêutica com Gentamicina, Amicacina e Vancomicina, de forma a obter a maior eficácia terapêutica com a mínima incidência de efeitos secundários, ajustando as doses e otimizando os tratamentos farmacológicos.

Para isso, é avaliada a evolução temporal das concentrações de fármaco no organismo, determinando-se se a concentração no local de ação é a adequada. Esta análise é realizada num programa de monitorização farmacocinética específico, o Pharmacokinetics System (PKS), através do Abbottbase System version 1.10.

Para uma monitorização correta, é necessário inserir determinadas informações do doente no programa informático, como a sua idade, género, peso, altura, história farmacocinética (início e duração do tratamento, via de administração dose e

frequência), informação científica necessária, informação laboratorial (ex: creatinina), tempo de recolha da amostra e respetiva concentração sérica. E, para analisar os dados obtidos, deve-se ter em conta a patologia do doente, a margem terapêutica do fármaco, a resposta ao tratamento (ex: desenvolvimento de estados febris, alteração do número dos leucócitos, valores de Proteína C Reativa, etc), função renal, evolução clínica do doente e os seus fatores de risco.

Após a inserção dos primeiros dados farmacocinéticos no programa PKS, pode-se chegar aos valores de volume de distribuição, clearance e tempo de meia vida do fármaco no doente em questão, podendo prever mais facilmente as concentrações séricas do fármaco no doente ainda antes da administração seguinte prevista. Estes valores são apenas estimativas e podem não estar sempre corretos, por isso é que é importante ir atualizando os dados dos doentes e inserindo os resultados das análises feitas ao longo da terapêutica para permitir um melhor ajuste da mesma.

Devem ser realizadas análises frequentemente para avaliar a clearance da creatinina do doente e dosear o fármaco no organismo. Assim, conseguem-se ajustar as doses e/ou a frequência de toma para impedir a acumulação tóxica de fármaco no organismo ou a existência de concentrações subterapêuticas.

Esta função de monitorização é da responsabilidade de um farmacêutico especializado na área, podendo ser proposta ao médico prescriptor ou ser requerida pelo mesmo. O médico requisita o doseamento sérico do fármaco ao Laboratório de Patologia Clínica, combinando a data e hora da colheita com o farmacêutico responsável para determinar se a concentração doseada é a correspondente ao pico, vale ou a uma concentração intermédia. Podem, portanto, ser combinados vários tempos de colheita desde que se efetuem os respetivos cálculos farmacocinéticos.

O registo da informação obtida e a proposta de ajuste de terapêutica são feitos no impresso de monitorização, codificado no processo do doente, e enviado para o serviço clínico onde o doente está a ser acompanhado, ficando um duplicado do mesmo arquivado nos SFH. Este impresso contém os dados de identificação do doente, serviço clínico, médico prescriptor, diagnóstico, razão do pedido e todas as informações necessárias à avaliação no programa PKS, bem como todos os dados obtidos para ajuste da terapêutica. O médico, e enfermeiro se necessário, são contactados pelo farmacêutico pessoalmente ou via telefónica com as informações para ajuste terapêutico.

Pude introduzir e analisar resultados de farmacocinética de gentamicina para uma doente, acompanhando o seu estado clínico e tratamento. Também preenchi um impresso de monitorização de outro doente com os dados necessários.

9.3. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica consiste na intervenção farmacêutica ativa em visitas clínicas aos doentes, prestando apoio contínuo aos restantes profissionais de saúde e esclarecendo dúvidas acerca da terapêutica medicamentosa de cada doente. Esta função está dividida entre os farmacêuticos do setor da Dose Unitária, responsáveis pela assistência em visitas clínicas de serviços diferentes.

Semanalmente, são feitas visitas clínicas aos serviços onde se convoca a presença do diretor do serviço, médicos, internos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais, fisioterapeutas (mais frequente no serviço de Unidade de AVC) e farmacêuticos hospitalares. É discutido o historial clínico de cada doente, a medicação que fez e está a fazer, as patologias, o estado físico e psicológico aquando do internamento, os exames e intervenções realizados ou por realizar.

Tive a oportunidade de assistir a várias reuniões de serviços diferentes, incluindo Gastroenterologia, UAVC, UCI e Medicina 2. Dependendo do serviço, as reuniões são organizadas de forma diferente. As mais interessantes são as que se realizam junto dos doentes, possibilitando aos profissionais de saúde visualizar o estado do doente e perceber a sua evolução ao longo das semanas.

As visitas aos serviços permitem uma revisão geral de conhecimentos e incentivam o farmacêutico à pesquisa de informação. São também uma ótima maneira de provar o valor dos farmacêuticos enquanto profissionais do medicamento no esclarecimento de dúvidas aos restantes profissionais de saúde sobre a terapêutica de cada doente.

10. Setor de Ensaios Clínicos

De acordo com a alínea l) do artigo 2º da Lei nº 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, consideram-se Ensaios Clínicos (EC) todas as investigações realizadas em humanos com o fim de determinar a eficácia, a segurança ou as características farmacocinéticas ou farmacodinâmicas dos medicamentos experimentais.[25, 26]

Para que um EC se possa desenvolver num centro hospitalar, têm de existir investigadores interessados (médicos), uma equipa motivada e doentes suficientes com a patologia de interesse. Desde 2006 que o SFH do CHCB tem ECs em desenvolvimento nas áreas de pneumologia oncológica, pediatria, nutrição, medicina intensiva, medicina geral, imunoalergologia, gastroenterologia e diabetologia, mas principalmente na área da hematologia e da cardiologia. A plataforma online utilizada para registo dos EC é a Interactive Web Response System (IWRS).

O farmacêutico está integrado na equipa do EC, pelo que participa nas reuniões realizadas ao longo do estudo, colabora com a equipa para definir os procedimentos internos, atualiza-se com informação da área de investigação e informa os restantes colegas acerca das atividades do setor para atuarem de modo apropriado em caso de urgência. Os farmacêuticos hospitalares responsáveis por estas atividades no CHCB encontram-se afetos ao setor de EC apenas a tempo parcial, estando encarregues da gestão de toda a medicação experimental, incluindo a receção e o armazenamento dos medicamentos experimentais, a dispensa com prescrição (através do IWRS) e a receção da medicação devolvida pelo doente, mantendo registos de dispensa, inventário, devolução e inutilização, com respetivas quantidades, números de lote e validades.

Existe um gabinete nos SFH do HPC destinada à dispensa de medicação experimental, onde é guardada toda a documentação dos ensaios em curso fechada à chave, medicação experimental que necessite de refrigeração e a medicação devolvida pelos doentes devidamente acondicionada e com registo de humidade e temperatura. A medicação que não necessita de refrigeração é armazenada no armazém central, em armário de acesso restrito, com acondicionamento sujeito a monitorização. Todos os meses se realiza a conferência de stock destes medicamentos.

Os documentos de cada EC incluem a informação do stock do medicamento e um resumo do EC em desenvolvimento, que inclui os contactos dos monitores, o tipo de estudo e os objetivos, a duração do recrutamento dos doentes, as moléculas a testar e os procedimentos de receção da medicação (ex: acondicionamento). Toda a documentação relativa ao EC é mantida durante 15 anos após conclusão do mesmo.

A medicação experimental é rececionada por um farmacêutico do setor que avalia o seu acondicionamento através da análise dos registos de temperatura do DataLogger, sendo posta em quarentena se se verificarem desvios significativos de temperatura ao longo do seu transporte. No IWRS insere-se o número identificativo do documento que acompanha a medicação para confirmar a sua receção nos SFH.

O investigador seleciona os doentes para cada estudo com base em critérios de inclusão e exclusão, e a prescrição de medicação é feita através de um “Formulário de requisição de medicação experimental”. Cada frasco é identificado por um número único, que é usado na prescrição, facilitando o desenvolvimento de estudos cegos ou duplamente cegos. A posologia deve ser informada de forma verbal e escrita em etiqueta verde colada ao frasco da medicação, sendo também entregue um folheto informativo com as indicações de armazenamento, os efeitos secundários, o modo de administração, os cuidados gerais, as advertências e precauções.

Todas as embalagens devem ser devolvidas pelo doente ao farmacêutico, pelo que a medicação que sobrar é utilizada para calcular a sua *compliance* e perceber se a administração está a ser feita com a frequência correta. O promotor, responsável pela conceção/ gestão/ realização/ financiamento do EC, recolhe a medicação devolvida para destruição, exceto nos casos de quimioterapia em que a medicação é imediatamente destruída após devolução, mantendo-se registos no IWRS.[25, 26]

Conclusões

Tendo em conta que não frequentei a Unidade Curricular Opcional em Farmácia Hospitalar, o meu estágio curricular no SFH do CHCB permitiu-me adquirir novos conhecimentos relacionados com as práticas em Farmácia Hospitalar. Foi-me possibilitado integrar uma equipa de excelência que me orientou durante todo o processo, me esclareceu todas as dúvidas e me incentivou à pesquisa contínua de informação, que acabou por fomentar os conhecimentos adquiridos durante o MICF.

Em cada setor, o papel do farmacêutico demonstrou ser crucial ao funcionamento dos SFH e à correta utilização do medicamento. O rigor, a atenção e a dedicação são características comuns aos colaboradores das diferentes áreas e que tornam o SFH do HPC um serviço exemplar com altos parâmetros de qualidade.

Bibliografia

- [1] Ordem dos Farmacêuticos, “Farmácia Hospitalar.” [Online]. Available: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>. [Accessed: 15-Aug-2017].
- [2] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, “Manual da Farmácia Hospitalar,” *Ministério da Saúde*, 2005. [Online]. Available: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>. [Accessed: 12-Apr-2017].
- [3] Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar and Ordem dos Farmacêuticos, *Boas Práticas em Farmácia Hospitalar*. 1999.
- [4] Infarmed, “Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003 - Regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º,” *Legislação*, 2003. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/despacho_1083-2004.pdf. [Accessed: 15-Aug-2017].
- [5] Ministério da Saúde, “Serviços Partilhados do Ministério da Saúde,” 2017. [Online]. Available: <http://spms.min-saude.pt/>. [Accessed: 15-Aug-2017].
- [6] Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno: Conferência de medicamentos outros produtos farmacêuticos entrados Serviços Farmacêuticos,” pp. 1-5, 2014.
- [7] Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Operativo: Armazenamento e Distribuição,” 2010.
- [8] Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno: Distribuição Semi-Automática (PYXIS™),” 2010.
- [9] Centro Hospitalar Cova da Beira, “Procedimento Interno - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos,” 2010.
- [10] Infarmed, “Regimes excecionais de participação,” 2016. [Online]. Available: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>. [Accessed: 20-May-2017].
- [11] Ministério da Saúde, “Despacho n.º 13447-B/2015,” *Diário da República*, 2ª série, 2015. [Online]. Available: <https://dre.pt/application/file/71066579>. [Accessed: 30-May-2017].
- [12] Infarmed, “Circular Normativa nº01/cd/2012 - Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar,” *Ministério da Saúde*, 2012. [Online]. Available: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+cedência+de+medicamentos+no+ambulatório+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d->

- 1f5dbff74765. [Accessed: 20-May-2017].
- [13] Ministério da Saúde, “Portaria 48/2016, de 22 de Março,” *Diário da República 1ª série*, 2016. [Online]. Available: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58/43967/0091200914.pdf>. [Accessed: 20-May-2017].
- [14] Infarmed, “Despacho conjunto no 1051/2000, de 14 de setembro. - Registo de medicamentos derivados de plasma,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2000. [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despach_o_1051-2000.pdf. [Accessed: 05-Jun-2017].
- [15] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho,” *Diário da República, 1.ª série*, 2015. [Online]. Available: <http://data.dre.pt/eli/port/224/2015/07/27/p/dre/pt/html>. [Accessed: 02-Aug-2017].
- [16] Genetics Home Reference, “Pompe Disease,” *U.S. National Library of Medicine*, 2016. [Online]. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/pompe-disease>. [Accessed: 06-May-2017].
- [17] B. K. Son, H. W. Kwak, E. S. Kim, and S.-Y. Yu, “Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion,” *Korean J. Ophthalmol.*, vol. 31, no. 3, pp. 209-216, 2017.
- [18] European Medicines Agency, “Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado - Cymeven,” 2014. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Cymeven_30/WC500209107.pdf. [Accessed: 06-May-2017].
- [19] Werfen Group, “Dosi-Fuser®,” *Leventon*, 2013. [Online]. Available: <http://www.mphospitalar.com.br/files/DOSI-FUSER-2013.pdf>. [Accessed: 03-May-2017].
- [20] Infarmed, “SmofKabiven Central Emulsão para Perfusão,” 2016. [Online]. Available: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46083&tipo_doc=fi. [Accessed: 23-Mar-2017].
- [21] Infarmed, “NuTRiflex® Lipid plus poliaminoácidos,” 2014. [Online]. Available: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=11065&tipo_doc=fi. [Accessed: 21-Mar-2017].
- [22] Ministério da Saúde, “Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho,” *Diário da República, série 1-B*, 2004. [Online]. Available: https://sigarra.up.pt/ffup/pt/legislacao_geral.legislacao_ver_ficheiro?pct_gdo_c_id=434083&pct_nr_id=9&pct_codigo=1. [Accessed: 12-Apr-2017].

- [23] Labfit, “LABFIT-HPRD: Health Products Research and Development, Lda,” 2015. [Online]. Available: <http://www.labfit.pt/hprd/#home>. [Accessed: 06-May-2017].
- [24] M. Morgado, S. Rolo, and A. Cerezo, “Reembalagem de medicamentos sólidos orais,” *Rev. O.F.I.L.*, vol. 15, no. 4, pp. 27-31, 2005.
- [25] Assembleia da República, “Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica,” *Diário da República*, 1.A série, 2014. [Online]. Available: <https://dre.pt/application/dir/pdf1sdip/2014/04/07500/0245002465.pdf>. [Accessed: 15-May-2017].
- [26] Infarmed, “Lei n.º 73/2015, de 27 de julho - Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em est,” *Legislação Farmacêutica Compilada*, 2015. [Online]. Available: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-B1A_Lei_73_2015_VF.pdf/f7543615-d376-4e02-8141-53e6a3dbe9f2?version=1.1. [Accessed: 15-May-2017].

Capítulo 3 - *Dried Saliva Spot*: uma nova ferramenta na monitorização terapêutica de fármacos

1. Introdução

1.1. Dried Saliva Spot (DSS)

A técnica de Dried Saliva Spot (DSS) é muito recente e ainda pouco utilizada. É uma técnica de preparação de amostra com aplicação a amostras de fluido oral. Esta técnica está baseada nos princípios da Dried Matrix Spot (DMS), que consiste em aplicar o analito de interesse, que está presente numa matriz líquida, num papel de filtro. Após secagem, o analito presente na mancha seca é extraído com recurso a um solvente orgânico e analisado adequadamente. Tendo em conta que permite a análise da amostra completa, é possível a utilização de volumes de amostra muito baixos (10-100µL). Para além disso, no caso de ser possível a recolha direta da amostra, comparado com as técnicas de recolha tradicionais de amostras líquidas, há uma diminuição do risco de precipitação dos compostos, tornando-se um método de eleição para este tipo de matrizes.[1, 2, 3]

Esta técnica apresenta-se como promissora, facilitando o processo de transporte e armazenamento de amostras biológicas bem como a preparação da amostra, no caso de ser essa a finalidade. [1, 2, 3]

Para que uma análise com DSS seja desenvolvida corretamente, devem ter-se em consideração os seguintes pontos relativos ao método:

- Ter elevada capacidade de deteção para a molécula alvo, visto que são utilizados volumes de amostra muito pequenos;
- Ter elevada precisão e exatidão na deteção do analito;
- A recuperação do analito da mancha seca deve ser elevada (a maioria dos analitos tem maiores recuperações quando a mancha é armazenada a baixas temperaturas e humidade, prevenindo a sua degradação);

- A estabilidade a curto e a longo prazo do analito deve ser garantida para determinar até que ponto a sua concentração é afetada durante o tempo de armazenamento da amostra em mancha seca;
- A concentração absoluta do analito só pode ser determinada se o volume da mancha for controlado. Assim, deve-se recorrer à standardização do processo de recolha das amostras.[4, 5]

O uso da técnica de DSS como método alternativo para rastreio de doenças já foi descrito, por ser de fácil aplicação, não invasivo e custo-efetivo, mas a sua aplicação está longe de atingir o seu potencial máximo. A sua utilidade pode chegar a ser tão ou mais abrangente quanto a do *Dried Blood Spot* (DBS), incluindo teste epidemiológicos, rastreio de doenças infecciosas, monitorização terapêutica, análises toxicológicas e forenses ou até testes farmacocinéticos de novos fármacos.[4, 5]

1.2. Fluido oral

Apesar de existirem documentos que diferenciam a definição de saliva e fluido oral, ambas são comumente utilizadas para descrever a mesma matriz. Esta amostra é constituída por água (superior a 99%), eletrólitos, proteínas, glucose, produtos nitrados, bactérias, células epiteliais descamadas e fluido crevicular gengival procedente da secreção das glândulas salivares. Estima-se que um indivíduo saudável produz entre 500-1500 mL de fluido oral por dia.[6, 7, 8, 9] A proporção destes constituintes, bem como o volume de fluido oral produzido, sofre variações entre indivíduos e ao longo do dia, sendo influenciada também por alterações hormonais (gravidez, menopausa, etc.), estimulação salivar, stress ou medicamentos. O pH desta matriz situa-se entre 5,3 e 7,8. [9, 10]

A recolha de amostras de fluido oral pode ser feita de diversas maneiras. A mais comum é o *spitting*, todavia pode ser recolhido por drenagem, sucção ou através da utilização de zaragatoas absorventes. Existem ainda diversas técnicas mecânicas (ex: mastigar, movimentação da língua, etc) ou químicas (ex: sumo de limão ou ácido cítrico) para estimular a produção de fluido oral de forma a aumentar o volume recolhido. No entanto, deve ter-se em conta se a concentração/estabilidade do analito em estudo é afetada tanto por absorção ao material de recolha/estimulação (algodão, parafilm, etc) como pela alteração do pH salivar.[10, 11]

Existem diversos aparelhos de recolha comercializados de forma a facilitar a recolha rápida, fácil e reprodutível. A maioria consiste na saturação de um material absorvente com fluido oral que depois é sujeito a pressão ou centrifugação, diminuindo a sua viscosidade e facilitando o seu processamento.[10, 11]

Apesar de, por *spitting*, se obter uma amostra viscosa, com volume limitado, concentrações de analitos baixas e possível interferência de alimentos, bebidas, tabaco ou outros fármacos administrados via oral, o fluido oral demonstra grande potencial enquanto matriz para monitorização terapêutica de fármacos. Apresenta grandes vantagens a nível de recolha, pré-tratamento e transporte das amostras comparado com as amostras de sangue ou urina.[3, 11] A recolha é fácil e não invasiva e poder ser feita sobre supervisão, diminuindo a possibilidade de adulteração ou substituição das amostras. Para além disso, é uma matriz com baixo teor proteico pelo que o pré-tratamento das amostras torna-se mais rápido e facilitado.[10, 12]

Contudo, o uso de fluido oral enquanto amostra para quantificação de fármacos implica a existência de uma correlação entre as concentrações plasmáticas e salivares do analito a analisar. Caso esta condição se verifique, é possível associar a concentração no fluido oral com os efeitos farmacológicos/adversos, pelo que esta amostra pode ser usada para monitorização da terapêutica de medicamentos (Therapeutic Drug Monitoring - TDM).

1.3. Monitorização terapêutica de fármacos

A utilização de marcadores laboratoriais ou dos efeitos clínicos é muito comum para ajustar a terapêutica de um indivíduo, mas nem sempre é o suficiente. O reconhecimento de que a ação do fármaco no organismo está dependente de vários fatores individuais e genéticos e de que a sua concentração plasmática está, na maioria das vezes, diretamente relacionada com a sua ação farmacológica, levou ao desenvolvimento de uma nova prática clínica - TDM.[13, 14] A TDM promove a individualização da posologia e a otimização da terapêutica farmacológica de cada indivíduo através das concentrações dos fármacos, dos seus princípios farmacocinéticos e critérios farmacodinâmicos.[15, 16]

Devido ao elevado custo dos testes farmacológicos, este tipo de monitorização é aplicado apenas a determinados fármacos que possuam:

- Alta variabilidade farmacocinética interindividual - mesma dose administrada a indivíduos diferentes provoca efeitos diferentes;
- Baixa variabilidade farmacodinâmica interindividual - existe correlação entre as concentrações plasmáticas de cada indivíduo e a resposta farmacológica produzida;
- Janela terapêutica curta - margem estreita de concentrações, acima das quais se observa toxicidade e abaixo ineficácia;

- Suscetibilidade para múltiplas interações farmacológicas;
- Métodos analíticos apropriados e seletivos, capazes de detetar baixas concentrações do fármaco e seus metabolitos ativos [ex: cromatografia líquida (HPLC), imunoensaios (RIA, EMIT)];
- Não sejam metabolizados em compostos ativos importantes;
- Não têm outros marcadores clínicos melhores (medição da pressão arterial, concentração plasmática de glucose, etc.) tanto para a avaliação da eficácia como para a deteção de efeitos adversos. [13, 14, 16, 17].

Tendo em conta os critérios apresentados, não existem muitos fármacos sujeitos a este tipo de monitorização regularmente. A maioria são fármacos pertencentes à classe dos antiepiléticos, antiarrítmicos, antibióticos, antineoplásicos, antimaníacos, broncodilatadores e imunossupressores.[13]

A medição das concentrações plasmáticas deve ser acompanhada de uma interpretação clínica dos resultados obtidos, tendo em conta a(s) patologia(s) do indivíduo, o seu historial clínico e medicamentoso e a altura de recolha da amostra analisada, de forma a garantir a máxima eficácia terapêutica e a reduzir os efeitos adversos.[15]

1.4. Epilepsia

O objetivo da presente dissertação é o desenvolvimento de um método analítico com recurso a DSS que vai possibilitar a monitorização terapêutica de anticonvulsivantes em amostras de fluido oral pelo que será realizada uma breve introdução à epilepsia bem como aos fármacos utilizados para o tratamento desta doença.

A epilepsia é a doença neurológica mais comum a nível mundial. É o resultado de uma alteração neurológica que ainda não é completamente compreendida.[18, 19] Os neurónios respondem à excitabilidade com a criação de um potencial de ação. Este é terminado através de mecanismos de inibição naturais que impedem a propagação do sinal transmitido. Quando os mecanismos normais de inibição destes potenciais estão afetados ou quando existe uma sensibilidade química aumentada por parte do neurónio podem originar-se cargas e descargas repetitivas que se caracterizam pela ocorrência de convulsões periódicas e imprevisíveis.[18]

1.4.1. Classificação

Ao longo dos anos, a classificação das crises epiléticas foi sofrendo alterações com base na metodologia utilizada para as caracterizar. Atualmente, já existem mais de

40 tipos de epilepsia identificados, incluídos nas crises epiléticas gerais e localizadas.[18, 19, 20]

A classificação atual da epilepsia é a recomendada pela Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra a Epilepsia (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy - ILAE) que divide as crises convulsivas em dois tipos principais, de acordo com a sua localização e propagação: Crises Generalizadas e Crises Focais. A tabela 2 resume a terminologia principal utilizada para caracterizar os diferentes tipos de epilepsia de acordo com este critério.[18, 19, 21]

A determinação do tipo de epilepsia é fulcral para decidir a abordagem e tratamento da mesma.[19]

Tabela 2. Classificação da epilepsia e das crises convulsivas [18, 19, 21]

• Etiologia		
Genética (resultado direto de um defeito genético)	Estrutural/Metabólica (resultado indireto de um defeito genético - ex: defeitos de desenvolvimento cortical - ou de uma doença ou condição adquirida - ex: trauma, AVC)	Desconhecida
• Localização e Propagação		
Crise Generalizada (com distribuição bilateral)	Crise Focal (limitada a um hemisfério cerebral)	Desconhecida (não se consegue classificar enquanto focal ou generalizada ou apresenta evidências de ambas)
Tônico-Clónica (Grand Mal)	Simples (não afeta o estado de consciência)	
Ausência (Típica/Petit-Mal ou Atípica)	Complexa (convulsões psicomotoras, com ou sem aura, que afetam o estado de consciência)	
Clónica	Parciais que evoluem para convulsões tónico-clónicas generalizadas	
Tónica		
Atónica		
Mioclónica		

1.5. Fármacos antiepiléticos

As crises convulsivas, quando envolvem alterações de consciência, podem causar graves lesões físicas e afetar o dia-a-dia dos doentes, mas o tratamento disponível é apenas sintomático, controlando as crises e a sua progressão. Os Antiepiléticos não alteram o curso da epilepsia, mas permitem o tratamento das convulsões controlando a doença na maioria das pessoas com epilepsia ativa.[18, 19, 22]

Ainda não foi descoberto um fármaco antiepilético que seja eficaz em todos os tipos de crises convulsivas sem desenvolver efeitos adversos. Cada indivíduo reage de forma diferente à terapêutica disponível, sendo essencial a escolha correta do fármaco tendo em conta a classificação da epilepsia e a tolerabilidade do doente para a terapêutica.[18, 19]

A monitorização das concentrações plasmáticas destes fármacos é essencial para otimizar a terapêutica instituída, permitindo acompanhar o progresso do doente, especialmente em inícios de terapêutica, falha da mesma, ajuste de dose ou ocorrência de efeitos adversos por toxicidade.[19]

Os antiepiléticos, durante a crise convulsiva, impedem que os neurónios descarreguem de forma rápida e/ou excessiva, prevenindo igualmente que a convulsão se espalhe a outras áreas do cérebro. Os principais mecanismos de ação têm como objetivo dificultar a despolarização dos neurónios:

- Promoção do estado de inativação dos canais de sódio, impedindo o influxo de sódio e a despolarização da membrana (Figura 1);
- Redução do metabolismo ou promoção da libertação pré-sináptica dos neurotransmissores ácido γ -aminobutírico (GABA), ou ativação dos recetores $GABA_A$, aumentando o influxo de iões cloro e, conseqüentemente, a polarização da membrana (Figura 2);
- Limitação da ativação dos canais de cálcio tipo T dependentes de corrente, diminuindo o influxo de iões cálcio para o neurónio (Figura 3). [18, 19, 22]

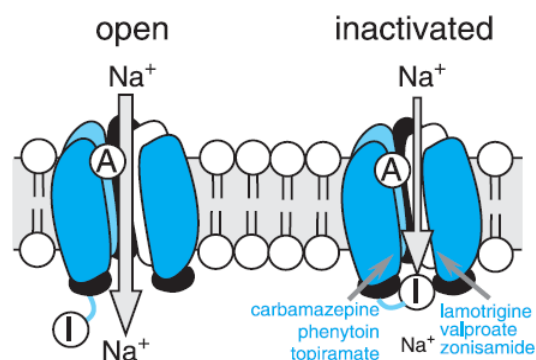


Figura 16 Mecanismo de ação dos antiepiléticos através da promoção do estado inativado dos canais de sódio.[19]

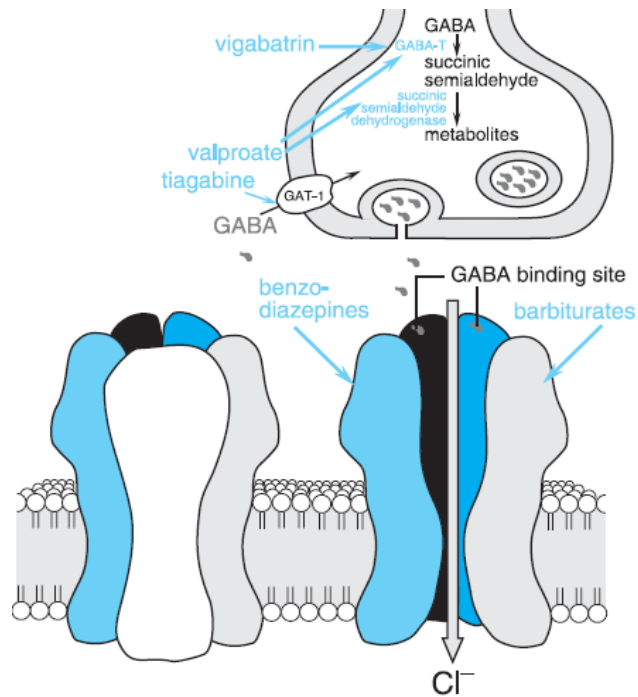


Figura 17 Mecanismo de ação dos antiepilépticos através da ativação dos receptores GABA_A ou por promoção da libertação/redução do metabolismo do neurotransmissor GABA. [19]

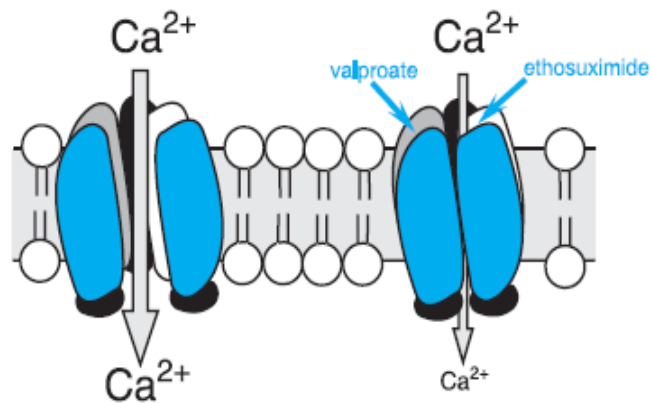


Figura 18 Mecanismo de ação dos antiepilépticos através da inativação dos canais de cálcio. [19]

1.5.1. Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um fármaco anticonvulsivante de primeira linha para o tratamento de crises convulsivas parciais, tónico-clónicas ou mistas, usado frequentemente em monoterapia pela sua alta eficácia e baixa incidência de efeitos secundário. Também é utilizada para o tratamento da doença bipolar, pelo seu efeito estabilizador de humor, e de neuralgia do trigémio. Possui uma baixa margem terapêutica, sendo crucial a manutenção das doses plasmáticas corretas. [18, 23]

A estrutura química da CBZ, ou 5H-Dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, é semelhante à dos antidepressivos tricíclicos. Apresenta-se sob a forma de pó branco cristalino,

praticamente insolúvel em água. Na tabela 3 estão as principais características físico-químicas deste composto.[24]

A epoxicarbamazepina (CBZ-E), ou 10,11-epóxido carbamazepina, é o principal composto resultante da metabolização hepática da CBZ (figura 4). Apesar de ser um metabolito, ainda apresenta metade da atividade antiepiléptica da CBZ.[23]

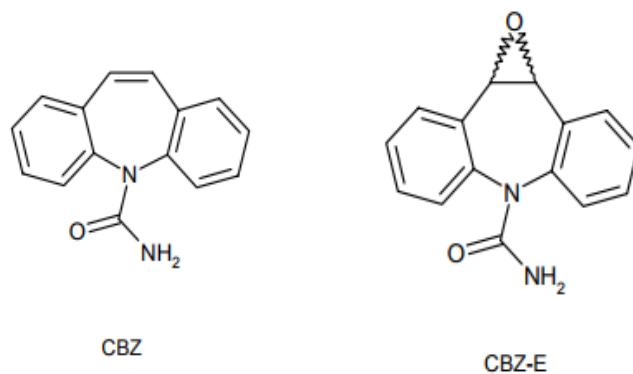


Figura 19 Estrutura química da carbamazepina (CBZ) e da epoxicarbamazepina (CBZ-E).[34]

Tabela 3. Propriedade físico-químicas da carbamazepina (CBZ).

Fórmula Química	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
Massa Molecular (g/mol)	236,3
PKa	13,9
Ponto de Fusão	189°C e 193°C

1.5.1.1. Mecanismo de ação

Os canais de sódio dependentes de tensão alteram a sua conformação quando expostos a um potencial de ação, permitindo a entrada de iões sódio que dão continuidade ao potencial de ação ao longo do neurónio. A CBZ liga-se a estes canais durante a sua ativação e bloqueia a entrada de iões sódio no neurónio (Ver Figura 1). Assim, prolongando o estado inativado destes canais, limita as descargas repetitivas dos neurónios pós-sinápticos e impede a libertação dos neurotransmissores pré-sinápticamente. A progressão das crises convulsivas é contida e a duração e intensidade das crises convulsivas diminui.[18, 19, 23]

1.5.1.2. Vias de administração e dosagens

As preparações de CBZ existentes são para administração oral. Em Portugal, os medicamentos à base de CBZ que estão autorizados são comprimidos e comprimidos de libertação prolongada com dosagens de 200 e 400 mg, bem como uma suspensão

oral de 20 mg/mL.[25] As preparações de liberação prolongada apresentam maior tolerabilidade e níveis plasmáticos de CBZ mais constantes.[26]

Inicialmente, a dose administrada é mais baixa e pode aumentar 200 mg de três em três dias. A dose máxima efetiva é de 20-35mg/kg/dia.[26]

1.5.1.3. Farmacocinética

A CBZ apresenta uma biodisponibilidade oral alta, 75-85%, e cerca de 75% encontra-se ligada às proteínas plasmáticas. O seu tempo de meia vida varia entre 5-26h, dependendo das características de cada indivíduo.[23, 26, 27, 28, 29]

O seu metabolismo é realizado principalmente ao nível hepático, através da isoforma do citocromo P450 CYP3A4, originando o metabolito ativo CBZ-E, também responsável por alguns dos efeitos adversos. Este é convertido, quase na totalidade, pela epóxido hidrolase em dihidrodiol-10,11-carbamazepina para ser excretada pela urina, principal via de excreção (Figura 5).[23, 26]

A dose de CBZ tem de ser ajustada ao longo do tratamento, uma vez que, pela sua capacidade indutora enzimática, induz o próprio metabolismo, levando à diminuição progressiva das suas concentrações plasmáticas e do seu tempo de meia vida.[26]

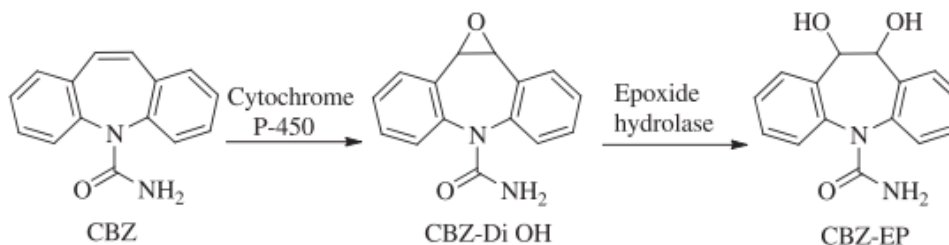


Figura 20 Metabolismo da carbamazepina (CBZ). [23]

A CBZ, altamente lipofílica, consegue passar da corrente sanguínea para o fluido oral por difusão passiva pelas glândulas salivares, existindo uma correlação entre as concentrações séricas e salivares de CBZ, especialmente com a sua fração livre (rácio fluido oral/soro de $0,38 \pm 0,34$)¹. Também o tempo de meia vida em ambas as matrizes (soro e fluido oral) se mantém aproximado, apesar de ser ligeiramente superior no soro plasmático. Já o seu metabolito, CBZ-E, independentemente das concentrações atingidas no soro plasmático, não é detetado no fluido oral.[30, 31]

¹ Média \pm Desvio Padrão

1.5.1.4. Farmacodinâmica

Devido à indução enzimática que provoca, a CBZ interage com muitos fármacos, pelo que se deve monitorizar a função hepática e ajustar as concentrações séricas de fármacos metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com inibidores desta enzima requer uma atenção redobrada com as concentrações de CBZ para evitar a sua acumulação.[26]

1.5.1.5. Efeitos adversos

A CBZ tem efeitos teratogénicos, pode causar obstipação, tonturas, sonolência, cefaleias, náuseas, vômitos, alteração da coordenação motora, erupções cutâneas ou reações alérgicas graves. Doses mais altas podem provocar alterações da visão, tremor ou falta de coordenação e a longo prazo pode levar a perda de densidade óssea ou ganho de peso.[18, 26]

Pela possibilidade de agravar casos de hipotireoidismo, arritmias ou falha cardíaca congestiva, a toma de carbamazepina deve ser monitorizada em doentes com estes problemas.[18]

1.5.2. Fenitoína

A fenitoína (FNT) é um fármaco anticonvulsivo de primeira linha com margem terapêutica estreita, utilizado profilaticamente em crises convulsivas parciais e de Grande Mal. Pode ser usado em indivíduos com *status epilepticus* após falha de tratamento com benzodiazepinas e é comumente utilizado para tratar e prevenir crises convulsivas durante neurocirurgias. Apesar da sua principal ação como anti-epiléptico, também tem ação antiarrítmica (antiarrítmico, classe 1b) sendo uma opção não convencional para o tratamento de arritmias cardíacas.[18, 31, 32]

Também conhecida como 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (Figura 6), a FNT é um ácido fraco, derivado da hidantoína, que se caracteriza como um pó branco cristalino. Devido à sua lipofilia e, conseqüente, insolubilidade em água, é também comercializada sob a forma de pró-fármaco, fosfenitoína, para facilitar a sua administração. Na tabela 4 encontram-se resumidas as principais características físico-químicas.[18, 32, 33, 34]

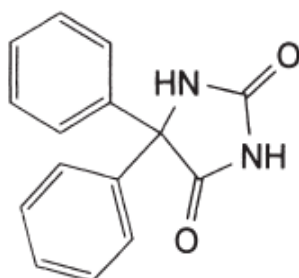


Figura 21 Estrutura química da fenitoína (FNT).[34]

Tabela 4. Principais características físico-químicas da fenitoína (FNT)

Fórmula Química	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂
Massa Molecular (g/mol)	252,3
PKa	8,33
Ponto de Fusão	286°C

1.5.2.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação é semelhante ao da CBZ, inibindo os canais de sódio dependentes de voltagem durante o seu estado ativo. (ver Figura 1) Desta forma, previne a propagação da crise convulsiva, limitando a disseminação dos potenciais de ação altos e repetitivos, sem afetar a transmissão dos potenciais de ação normais. [26]

1.5.2.2. Vias de administração e dosagens

A FNT está disponível, em Portugal, para administração oral de 100 mg ou intravenosa (IV) nas doses de 250 mg/5mL ou 100 mg/2mL. O seu pró-fármaco também é comercializado para administração IV e intramuscular (IM). [25, 26]

Inicialmente, a terapêutica começa com dosagens de 200-400 mg/dia e, normalmente, as dosagens efetivas são cerca de 6-8 mg/kg/dia, mas tendo em conta a resposta clínica e concentrações séricas de cada indivíduo pode ser necessário recorrer ao ajuste da mesma ao longo da terapêutica. [26]

1.5.2.3. Farmacocinética

A absorção de FNT depende de diversos fatores, incluído da sua própria formulação, do pH do local de absorção e da sua solubilidade no intestino delgado. Assim, uma alimentação equilibrada pode aumentar a biodisponibilidade da FNT. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 90%. [29, 32]

Sofre metabolização saturável pela CYP2C9 e, menos extensamente, pela CYP2C19, originando uma cinética não linear. Como o seu metabolismo é saturável e sujeito a uma grande variabilidade interindividual, o seu tempo de meia vida torna-se bastante variável (7-80h), pelo que a dose administrada deve ser cuidadosamente titulada para evitar doses tóxicas. [26, 29]

A sua excreção é principalmente renal após metabolização hepática, existindo excreção biliar, não significativa, de um dos seus metabolitos. [32]

Uma parte da FNT absorvida pelo trato gastro intestinal pode ser encontrada nas secreções das glândulas paratiroide e submandibular, demonstrando correlação entre as concentrações salivares e plasmáticas (rácio fluido oral/soro de $0,49 \pm 0,20$)² e tornando a o fluido oral uma possível matriz para detecção deste composto na corrente sanguínea.[8, 31]

1.5.2.4. Farmacodinâmica

A administração de FNT com antiácidos ou cálcio reduz a sua biodisponibilidade oral, sendo necessário avaliar a medicação e alimentação dos indivíduos com esta terapêutica. Compostos que afetem o seu metabolismo ou que tenham maior afinidade para as proteínas plasmáticas aumentam a sua fração livre, podendo atingir concentrações tóxicas. Certas condições fisiológicas, como diminuição da função hepática ou renal ou diminuição das proteínas plasmáticas (gravidas e idosos), também podem aumentar as concentrações de FNT livres, requerendo monitorização especial. É também um potente indutor enzimático interagindo com vários fármacos metabolizados a nível hepático.[26, 29]

1.5.2.5. Efeitos adversos

A FNT é teratogénica, em parte por ser responsável pela diminuição dos níveis de ácido fólico. Pode causar hipotensão, arritmias, lúpus induzido por fármacos, deficiência reversível de IgA, erupções cutâneas ou outras manifestações de hipersensibilidade (mais ou menos graves). A concentrações elevadas aumenta o risco de ataxia, falta de coordenação, disartria, nistagmo, diplopia e aumento das crises convulsivas paradoxais. Os efeitos secundários a longo prazo são a hiperplasia gengival, acne, hirsutismo, diminuição da densidade óssea, anemia, neuropatia periférica e atrofia do cerebelo.[18, 26]

1.5.3. Fenobarbital

O fenobarbital (FNB) foi o primeiro composto sintético com ação antiepiléptica utilizado. É um barbiturato com ação antiepiléptica prolongada. É o anticonvulsivo de escolha para crianças com menos de dois meses e apenas é usado ocasionalmente em adultos por ser menos efetivo nestes indivíduos comparado com a CBZ e FNT. É utilizado em crises parciais, crises tónico-clónicas generalizadas e, na forma injetável, para controlo do *status epilepticus*. Para além do seu efeito anticonvulsivo, possui também propriedades sedativas, contudo não é utilizado para esse efeito por existirem fármacos com capacidade sedativa mais indicados e com menores efeitos adversos.[18, 19, 26]

² Média \pm Desvio Padrão

O FNB, 5-etil-5-fenilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona ou ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (Figura 7), pode-se apresentar na forma de pó branco cristalino ou na forma de cristais incolores e as principais características físico-químicas encontram-se resumidas na tabela 5. É um ácido fraco com muito pouca solubilidade em água.[34, 35, 36]

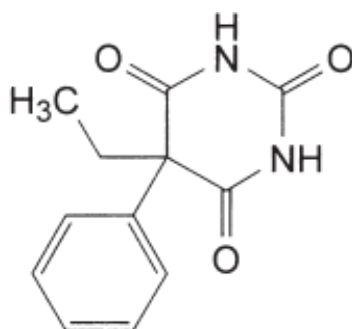


Figura 22 Estrutura química do fenobarbital (FNB).[34]

Tabela 5. Principais características físico-químicas do fenobarbital (FNB).

Fórmula Química	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃
Massa Molecular (g/mol)	232,2
PKa	7,3
Ponto de Fusão	174°C

1.5.3.1. Mecanismo de ação

Os recetores ácido γ -aminobutírico (GABA), quando ativos pelo neurotransmissor GABA, permitem a entrada de iões cloro para o neurónio. A formação de um potencial negativo endógeno dificulta a despolarização do neurónio e a criação de um potencial de ação. O FNB é um agonista dos recetores GABA_A que promove a prolongação do seu estado ativado, aumentando o tempo de abertura dos canais de cloro e a polarização da membrana neuronal. Em concentrações acima das terapêuticas também limita a frequência dos potenciais de ação.[19, 26]

1.5.3.2. Vias de administração e dosagens

Existem preparações orais e parentéricas para administração de FNB em Portugal com doses que variam entre 15-200 mg para as preparações orais e 30-200 mg/2mL para as parentéricas.[25]

As dosagens terapêuticas são, normalmente, 3-8 mg/kg/dia, sendo necessário começar a terapêutica com doses muito mais baixas e proceder à sua titulação.[26]

1.5.3.3. Farmacocinética

O FNB apresenta uma biodisponibilidade oral quase total, superior a 95%, mas a velocidade de absorção é bastante lenta. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de 45-60% e tem um tempo de meia vida muito longo (70-130h).[19, 29]

Cerca de 75% do FNB absorvido é metabolizado a nível hepático, principalmente pela CYP2C9, mas também pela CYP2C19 e CYP2E1. A excreção dos metabolitos inativos e do fármaco inalterado é feita pela urina. A excreção renal do FNB inalterado é dependente de pH, pelo que um pH urinário mais básico aumenta a ionização do FNB e, conseqüentemente, diminui a sua reabsorção renal, aumentando a sua excreção. [29, 36]

A presença de FNB no fluido oral pode estar também dependente do pH da mesma. Contudo existem estudos que estabelecem uma correlação estável e significativa entre os valores de concentrações séricas e salivares do FNB (rácio fluido oral/soro de $0,28 \pm 0,16$)³. [31, 37]

1.5.3.4. Farmacodinâmica

O FNB é um potente indutor hepático. Por esse motivo, não é frequentemente utilizado em combinações e deve ter-se em conta qualquer tipo de medicação concomitante. [26, 29]

Em doentes com compromisso hepático deve recorrer-se ao ajuste das doses e à frequente monitorização das concentrações plasmáticas. Em caso de falha renal, a administração de FNB não é aconselhada.[18]

1.5.3.5. Efeitos adversos

O seu potencial teratogénico é caracterizado também pela alteração da capacidade cognitiva de fetos do sexo masculino. Pode provocar alteração da coagulação em neonatos, mas é facilmente tratada com administração de vitamina K. As crianças em tratamento com FNB podem sofrer de hiperatividade.[18, 26]

O seu principal efeito adverso é a sedação, razão pela qual foi usado para tratar insónia, ansiedade e depressão. Só depois ficou conhecido o seu potencial de dependência e desenvolvimento de tolerância. Outros efeitos adversos comuns são as tonturas, diminuição da concentração, alterações de humor (depressão) e hipersensibilidade. A longo prazo pode ocorrer diminuição da densidade óssea, contrações de Dupuytren, fibromatose plantar e dificuldade de movimentos nos ombros associada a dor.[18, 26, 38]

³ Média \pm Desvio Padrão

2. Justificação do tema e objetivos

A TDM é uma prática clínica que promove a individualização da posologia e a otimização da terapêutica farmacológica de cada indivíduo através das concentrações dos fármacos, dos seus princípios farmacocinéticos e critérios farmacodinâmicos. Os fármacos em que se aplica esta prática possuem uma relação direta entre a concentração e o efeito farmacológico no local de ação, refletindo-se de forma previsível na resposta farmacológica. Esta prática é bastante útil para fármacos com farmacocinéticas variáveis e/ou com margem estreita de concentrações, acima das quais se observa toxicidade e abaixo ineficácia.[15, 16] Uma das classes farmacológicas que se inclui nestes grupos são os antiepiléticos.

Assim, o intuito do presente trabalho é avaliar a utilização de dispositivos de DSS na monitorização terapêutica de indivíduos sob tratamento com anticonvulsivos, nomeadamente CBZ, FNT e FNB, de forma a contribuir para a sua monitorização e minimizar o aparecimento de efeitos secundários. A recolha da amostra de fluido oral é fácil e não invasiva relativamente à recolha de amostras sanguíneas, pelo que se optou pela primeira matriz para a aplicação do método proposto e posterior monitorização terapêutica.

3. Parte experimental

3.1. Materiais e métodos

3.1.1. Material e instrumentação

- Sistema de purificação de água Milli-Q Advantage A10® system da Milipore (Algés, Portugal);
- Balança analítica Sartorius S.A. (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Vórtex Mixer da labnet International - modelo 230V (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Câmara Frigorífica de 4°C Dagard Ibérica (Odivelas, Portugal);
- Câmara de congelação a -20°C Bosch (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Micropipetas automáticas de 20µL, 200µL e 1000µL Eppendorf (Madrid, Espanha);

- Pipeta repetitiva 5mL Eppendorf (Madrid, Espanha);
- Centrifuga Alegria 25R Beckman Coulter (VWR international, Carnaxide, Portugal);
- Microcentrífuga C2500-230V (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Medidor de pH Mettler toledo (Soquimica, Lisboa, Portugal);
- Sistema de ultrasons 5510 Branson (Reagente 5, Porto, Portugal);
- Agitador de Laboratório de Rolos Mecânico Phoenix Instruments (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Sistema de Evaporação Automático TurVap® LV Biotage (Via Athena, Sacavém, Portugal);
- Papel de Filtro Watman 903™ Protein Saver (Solítica, Sobralinho, Portugal).

3.1.2. Sistema cromatográfico e de deteção

Foi utilizado um sistema de Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC) acoplada a um detetor de *diode array* (DAD) da Agilent Technologies com uma coluna de fase reversa ZORBAX SB-C18, 4,6x150mm, 1,8-Micron, Agilent Technologies (Soquimica, Lisboa, Portugal).

3.2. Padrões analíticos e outros reagentes

Para a realização deste trabalho foram utilizados os seguintes padrões de referência: CBZ, CBZ-E, FNT e FNB, obtidos a partir da Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal). Como padrão interno foi utilizado ketoprofeno (KTP), adquirido também à Sigma-Aldrich (Sintra, Portugal).

Todos os reagentes utilizados foram adquiridos à Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal). Foi necessário o uso de acetonitrilo (ACN), metanol (MeOH), trietilamina (TEA), ácido fórmico, todos eles de grau HPLC, e ainda acetato de etilo, diclorometano, isopropanol, ácido acético glacial e hexano (todos eles grau pro-analysis).

3.3. Preparação de soluções

3.3.1. Soluções Padrão

As soluções padrão dos antiepiléticos FNT, FNB e CBZ-E foram preparadas individualmente através da diluição de 5 mg de composto puro em 5 mL de MeOH,

obtendo-se uma concentração de 1 mg/mL. A solução padrão de CBZ foi preparada por diluição 1 mg em 5 mL, sendo a concentração final e 200 µg/mL.

A partir da diluição com MeOH destas soluções mãe prepararam-se soluções mistura padrão às concentrações de 200 µg/mL, 20 µg/mL e 2 µg/mL.

Todas as soluções padrão preparadas foram guardadas em câmara fria a 4°C e protegidas da luz até a sua utilização.

3.3.2. Outras soluções padrão

Solução 1: 73,2% H₂O + 26,5% MeOH + 3% Trietilamina (TEA) (v/v/v)

Foi medido 66,3 mL de metanol e 183 mL de água milli-Q com uma proveta e adicionados 7,5 mL de TEA, perfazendo-se com água milli-Q. O pH foi acertado com ácido ortofosfórico até 6,5.

Solução 2: 75,6% H₂O + 24,2% MeOH + 0,3% Trietilamina (TEA) (v/v/v)

A solução 2 foi preparada por diluição de 100 mL da solução 1 num balão volumétrico de 1000 mL, com 215 mL de metanol e 682 mL de água milli-Q medidos com uma proveta.

Solução de MeOH:ACN (50:50; v/v)

A solução foi preparada por adição de 50 mL de metanol e de 50 mL de acetonitrilo através do uso de uma proveta.

Soluções de MeOH pH 5,5 e ACN pH 5,5

As duas soluções foram acidificadas com a adição de ácido acético glacial até alcançar o pH de 5,5.

3.4. Matriz biológica

A matriz utilizada na realização do trabalho laboratorial foi fluído oral obtido por *spitting* procedente do *staff* do laboratório. Foram realizados diferentes pools (pelo menos procedentes de 6 origens diferentes) e conservadas a 4°C até a sua utilização.

As amostras reais foram obtidas de voluntários em terapêutica ambulatória com os antiepiléticos em estudo. Estas amostras foram recolhidas pelo mesmo método em Farmácias do Grupo Holon-Covilhã e conservadas a -20°C até à sua análise. Salienta-se

que o presente trabalho foi submetido à Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior, sendo este aprovado (Processo n.º CE-UBI-Pj-2017-013).

3.5. Condições cromatográficas

As condições cromatográficas otimizadas são as que se descrevem:

- **Composição da Fase Móvel:** ACN + (75,6% H_2O +24,2% $MeOH$ +0,3% TEA) (35:65; v/v) pH=6,5
- **Fluxo:** 0,5 mL/min
- **Tempo cromatográfico:** 10 minutos
- **Temperatura da coluna:** 35°C
- **Volume de injeção:** 50 μ L
- **Comprimento de onda:** 210 nm

3.6. Preparação da amostra

O *pool* de fluido oral foi centrifugado utilizando-se apenas o sobrenadante, de forma a retirar a maioria das proteínas da matriz e tornando-a mais fluída. A centrifugação foi feita a 3500rpm durante 15 minutos.

Também as amostras reais foram centrifugadas antes da sua análise.

3.7. Padrão interno

O padrão interno deve ser um composto com características físico-químicas semelhantes aos analitos de interesse, sendo o seu sinal afetado de igual forma pelos procedimentos extrativos. Assim, a adição à amostra de um volume constante de um composto conhecido à concentração conhecida permite minimizar as eventuais perdas dos analitos de estudo.

Para garantir que o padrão interno selecionado não interfere com os analitos em estudo nem está presente nas amostras recolhidas, deve escolher-se um composto que não seja utilizado ou comercializado em Portugal.

Como referido, o padrão interno selecionado foi o KTP, pois o seu tempo de retenção com as condições cromatográficas descritas é de 3,87 minutos, não interferindo com os tempos de retenção dos analitos estudados (ver Tabela 6 no ponto 4.1 Identificação dos Analitos) e é facilmente detetado ao mesmo comprimento de onda dos restantes compostos ($\lambda = 210$ nm). A cada amostra adicionou-se 20 μ L de KTP a 5 μ g/mL.

3.8. Procedimento de extração

O procedimento de extração, previamente otimizado, consiste em colocar 50 µL de amostra num cartão Whatman™ 903 *protein saver* e deixar secar durante 1 h. A extração de cada mancha é feita com 1 mL de metanol acidificado (pH 5,5). Foram adicionados 20 µL de padrão interno a 5µg/mL, com conseqüente agitação a 70 rpm durante 5 minutos.

Após a extração procede-se à centrifugação da amostra a 3500 rpm durante 15 minutos. Posteriormente o extrato é evaporado a secura sob corrente de azoto e reconstituído com 80 µL de fase móvel (Figura 8).

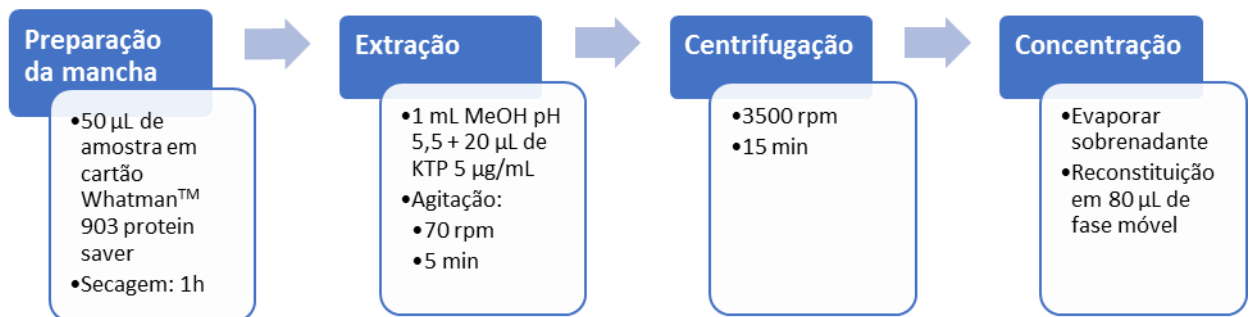


Figura 8 Fluxograma do procedimento de extração.

4. Resultados e discussão

4.1. Identificação dos analitos

Com base no tempo de retenção, demonstrados na tabela 6, foi possível identificar cada analito, verificando que não existe coeluição entre os analitos em estudo.

O cromatograma presente na figura 9 foi obtido com uma injeção de 50 µL de uma mistura de soluções padrão e KTP, padrão interno, a 15 µg/mL.

Tabela 6. Tempos de retenção dos analitos e do padrão interno com as condições cromatográficas finais.

Analito	Tempo de Retenção (min.)
Ketoprofeno (KTP)	3,87
Fenobarbital (FNB)	4,53
Fenitoína (FNT)	6,27
Carbamazepina (CBZ)	6,98
Epoxicarbamezepina (EPX)	7,56

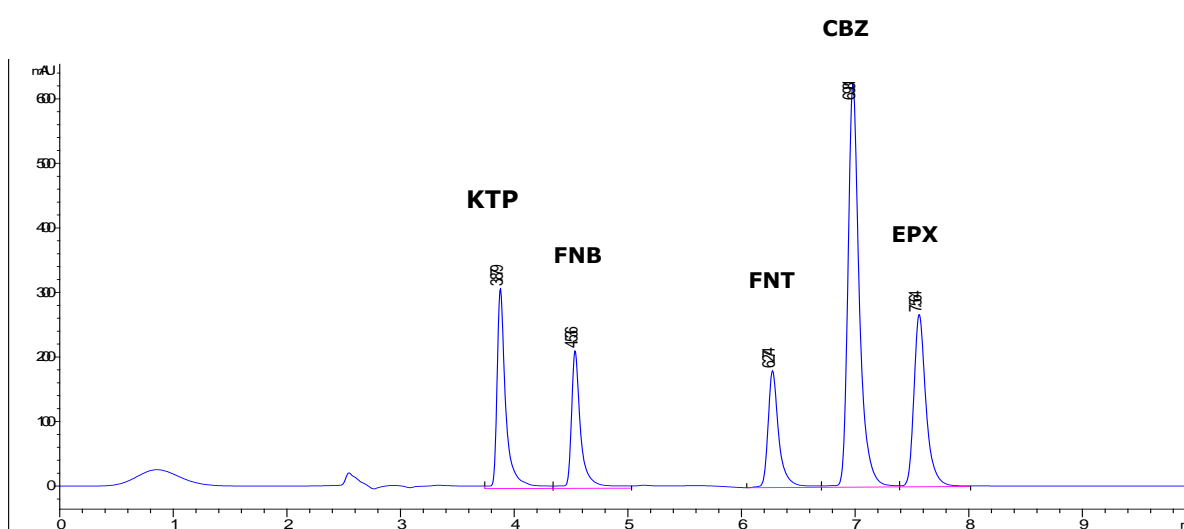


Figura 9 Cromatograma relativo aos padrões dos analitos em estudo e padrão interno (KTP) a 15 $\mu\text{g/mL}$.

4.2. Otimização do método

4.2.1. Otimização do método cromatográfico

A otimização do método cromatográfico passou por estudar vários comprimentos de onda, fases móveis e temperaturas. Na tabela 7 encontram-se resumidos os comprimentos de onda e fases móveis estudados e a justificação da sua utilização ou não no desenvolvimento do método final.

Tabela 7. Fases Móveis e comprimentos de onda analisados para otimização do método cromatográfico.

Variáveis analisadas		Observações
Fase Móvel	60% ACN + 40% (H ₂ O + Ác. Acético)	Tempo de retenção da CBZ e CBZ-E sobrepostos e muito próximo do tempo de retenção da FNT
	50% ACN + 50% (H ₂ O + Ác. Acético)	Tempo de retenção da CBZ e CBZ-E sobrepostos
	ACN + (73,2% H ₂ O + 26,5% MeOH + 0,3% TEA) (6:94; v/v)	Tempo de retenção sobrepostos
	ACN + (75.6% H ₂ O + 24.2% MeOH + 0.3% TEA) (40:60; v/v)	Proximidade dos tempos de retenção impedia a separação total dos picos
	ACN + (75.6% H ₂ O + 24.2% MeOH + 0.3% TEA) (35:65; v/v)	Separação total dos picos de cada antiepilético - Selecionado
Comprimento de onda (λ)	289 nm	FBT não detetado
	237 nm	FNT não detetada
	215 nm	Todos os compostos detetados e picos com boas áreas
	211 nm	Todos os compostos detetados e picos com boas áreas
	210 nm	Todos os compostos detetados e picos com grandes áreas - Selecionado

4.2.2. Otimização do método extrativo

De forma a elaborar um método o mais rápido e eficaz possível, foram avaliadas diferentes variáveis relacionadas com o processo de extração. Assim, testaram-se diferentes solventes, volumes, tempos de extração e tempos de secagem das manchas. Cada um destes parâmetros foi avaliado em triplicado. Em todos os casos à concentração dos analitos de estudo foi de 15 µg/mL e a de padrão interno foi de 5 µg/mL.

O método extrativo selecionado resultou da combinação dos resultados com maiores recuperações, menor variabilidade (coeficiente de variação), maior rapidez e menor custo.

4.2.2.1. Avaliação do solvente

Para avaliar o melhor solvente de extração, preparam-se manchas com os analitos a 15 µg/mL, estas foram extraídas e os extratos injetados no sistema cromatográfico. Estudaram-se nove solventes diferentes com diferentes proporções: MeOH, ACN,

MeOH:ACN (50:50; v/v), acetato de etilo, diclorometano, isopropanol, hexano, MeOH a pH 5,5 e ACN a pH 5,5.

A análise dos resultados foi feita por comparação das áreas absolutas de cada analito, uma vez que o padrão interno parecia ser afetado pelo solvente escolhido. O metanol acidificado (MeOH pH 5,5) foi o solvente escolhido pelas grandes recuperações apresentadas e as variações mínimas entre cada extração (Figura 10).

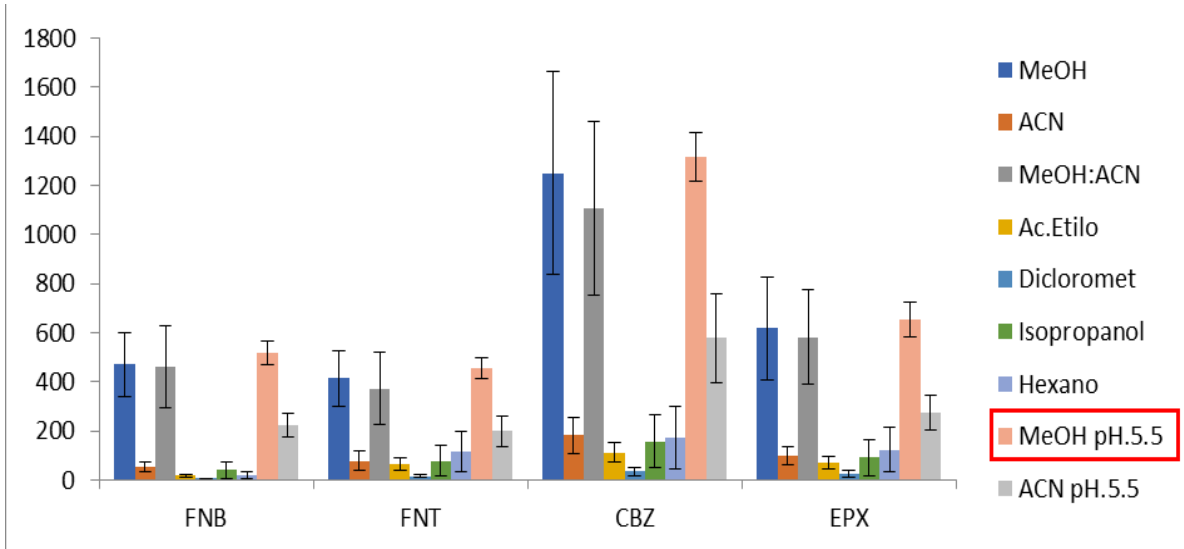


Figura 23 Análise comparativa entre as Áreas Absolutas dos diferentes solventes de extração para cada analito.

4.2.2.2. Avaliação do volume de solvente

O volume de solvente a utilizar na extração também foi testado após a preparação e extração de machas com os picos cromatográficos de cada analito e a área do padrão interno (KTP). Uma vez que o aumento de volume não era proporcional ao aumento do sinal obtido (Figura 11), sendo os valores para cada analito semelhantes para os quatro volumes de metanol acidificado testados (1 mL, 2mL, 3 mL e 4 mL), optou-se pelo volume mais baixo de forma a minimizar os custos laboratoriais.

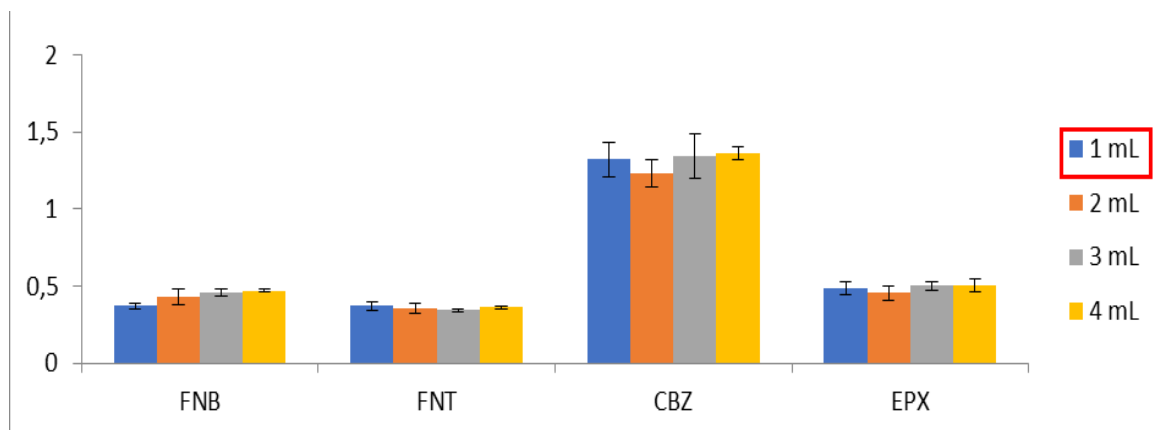


Figura 11 Análise comparativa entre a eficiência de diferentes volumes do solvente de extração.

4.2.2.3. Avaliação do tempo de extração

O tempo de extração foi testado para 5 min, 15 min, 30 min e 60 min após a preparação de machas. Compararam-se as áreas relativas de cada analito e observou-se que as áreas obtidas para cada tempo de extração eram semelhantes (Figura 12), existindo resultados ligeiramente superiores com apenas 5 minutos de extração, pelo que esse foi o tempo selecionado.

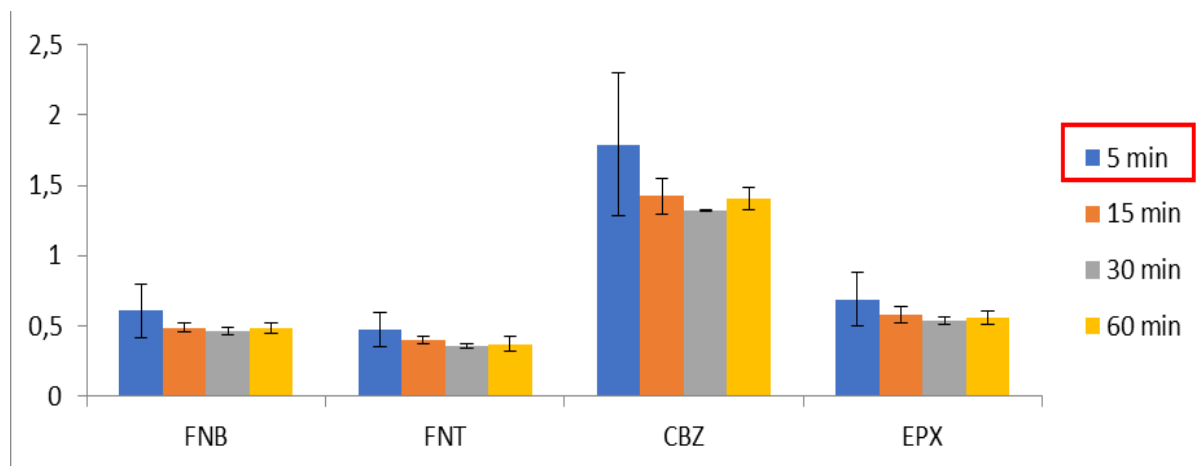


Figura 12 Análise comparativa entre a eficiência de diferentes tempos de extração.

4.2.2.4. Avaliação do tempo de secagem

Outra variável estudada foi o tempo de secagem das machas. As machas foram preparadas com 50 μ L de uma mistura de analitos à concentração de 15 μ g/mL e foram deixadas a secar durante 1 h, 3h e durante a noite (*overnight*) antes de se proceder ao processo de extração. Pela análise das áreas relativas (Figura 13) demonstrou que não existe diferença significativa entre os tempos de secagem estudados para cada analito, tendo-se selecionado 1h como tempo de secagem das machas.

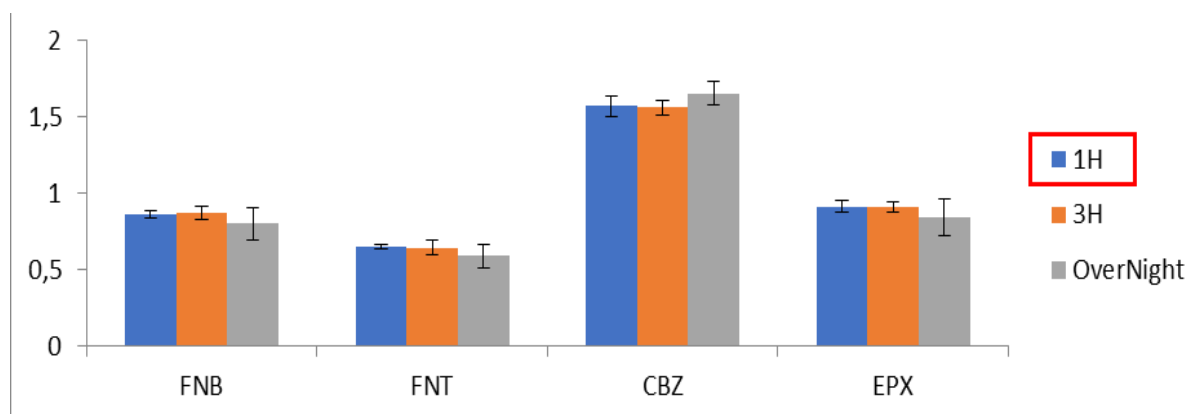


Figura 13 Análise comparativa entre a eficiência de diferentes tempos de secagem das machas.

4.3. Validação

De forma a demonstrar a utilidade e reprodutibilidade do método desenvolvido, procedeu-se à sua validação de acordo com os critérios de validação dos métodos bioanalíticos apresentados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA). Para isso, foram avaliados os parâmetros de seletividade, linearidade, limite de deteção (LOD), limite de quantificação (LLOQ), reprodutibilidade, repetibilidade, exatidão, fator de diluição e estabilidade para os analitos em estudos (CBZ, CBZ-E, FNT e FBT) em fluido oral.[39, 40]

4.3.1. Seletividade

A seletividade é caracterizada pela capacidade de identificar e diferenciar os analitos de interesse na presença de outros componentes na amostra, como metabolitos, xenobióticos, outros fármacos em uso concomitante, produtos de decomposição ou componentes endógenos da matriz.[39]

Assim, foram recolhidas dez amostras brancas (n=10), de origens diferentes, de forma a comparar os cromatogramas obtidos com o cromatograma de uma amostra com os analitos estudados na concentração de 0,1 µg/mL. O método é considerado seletivo se a resposta obtida no cromatograma da amostra branca tiver um sinal inferior a 20% comparado com o sinal dos analitos na amostra à concentração de 0,1 µg/mL e um sinal inferior a 5% para o padrão interno.[40]

Na Figura 14 estão representados os cromatogramas de uma das amostras brancas recolhidas e da amostra fortificada com os analitos a 0,1 µg/mL e padrão interno a 5 µg/mL. É possível observar que não existem interferências, pois ao tempo de retenção de cada analito e do padrão interno, e no comprimento de onda analisado, não foram detetados picos cromatográficos resultantes de outros compostos ou metabolitos.

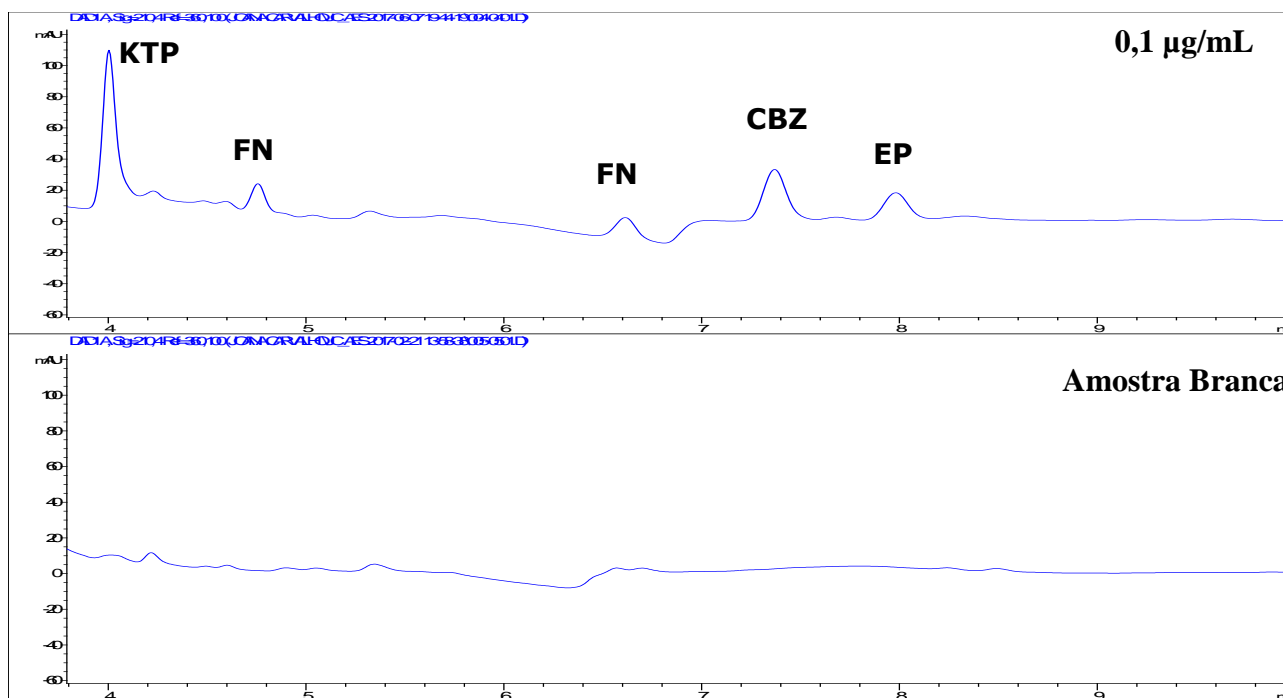


Figura 14 Comparação de um cromatograma de uma amostra com os analitos de estudo à concentração de 0,1 µg/mL e padrão interno com o de uma amostra branca.

4.3.2. Linearidade e curva de calibração

Para estudar a relação entre a concentração teórica de cada analito e as áreas dos picos cromatográficos obtidos para cada um dos analitos em estudo foi estudada a linearidade (n=5) através da fortificação de amostras de fluido oral com concentrações crescentes de cada analito.[39] Pode também ser definida como a função que descreve a resposta do detetor numa determinada gama de concentrações, tendo como finalidade prever a concentração do analito numa amostra de concentração desconhecida. Para a construção da curva de calibração é necessário ter em conta o intervalo antecipado de valores analíticos espectáveis e a natureza da relação entre o analito/resposta do estudo O procedimento de preparação, extração e análise está descrito ao longo do ponto 3.1. Materiais e Métodos.

Para que este parâmetro seja aceite, os valores obtidos para cada concentração devem estar incluídos entre $\pm 15\%$ da concentração teórica, exceto para o LLOQ em que a variação pode ser até $\pm 20\%$. [40] Para cada analito foram usados seis calibradores distribuídos uniformemente numa gama de concentrações entre 0,1 e 10 µg/mL: 0,1; 0,5; 2; 5; 8; 10 µg/mL e três *Quality Control Samples* (QCs), cada um em triplicado (n=3), nas concentrações de 0,2, 1 e 6 µg/mL. Os QCs permitem validar cada corrida individualmente para que se possam os utilizar os dados recolhidos. [39]

A curva de calibração de um modelo linear é apresentada na forma de equação (equação 1):

$$y = mx + b \quad (1)$$

Em que:

- y - sinal medido no DAD
- m - declive da curva de calibração
- x - concentração de analito
- b - interseção com o eixo yy

E a análise do *BIAS* ou erro médio relativo é permite avaliar ado erro sistemático em cada concentração. Este é calculado pela equação 2:

$$BIAS = \frac{\text{Concentração Calculada} - \text{Concentração teórica}}{\text{Concentração Teórica}} \times 100 \quad (2)$$

Como a curva de calibração tem por base um intervalo amplo de concentrações e a variância entre os diferentes pontos de calibração não demonstra homogeneidade, recorreu-se à utilização de regressão linear ponderada de forma a ultrapassar a perda de exatidão que se observava, especialmente, nos pontos de menores concentrações. Este modelo permite harmonizar as discrepâncias entre as variâncias de forma simples e efetiva, através da utilização de fatores de ponderação empíricos baseados na variável dependente (y) ou independente (x): $1/x^{1/2}$, $1/x$, $1/x^2$, $1/y^{1/2}$, $1/y$, $1/y^2$. [41] Assim, na tentativa de diminuir a influência da variância em cada ponto da reta de calibração de cada analito, foi testado o melhor fator de ponderação para o método em desenvolvimento com base no *BIAS*, tendo-se optado pelo $1/x$.

Utilizando a regressão linear ponderada para $1/x$, o método desenvolvido demonstrou linearidade entre 0,1 e 10 $\mu\text{g/mL}$ para todos os analitos testados, com R^2 superior a 0,99 para cada um, valores de *BIAS* para LLOQ inferior a $\pm 20\%$ e inferior a $\pm 15\%$ para os restantes pontos da reta de calibração. Na tabela 8 encontram-se resumidos os dados relativos à linearidade.

Tabela 8. Dados relativos à linearidade de cada antiepilético em estudo (n=5).

Antiepiléticos	Ponderação	Gama de Linearidade ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Linearidade		R^2
			Declive ⁴	Interceção ⁴	
FBT	1/x	0,1-10	0,577 \pm 0,161	0,176 \pm 0,429	0,998 \pm 0,001
FNT	1/x	0,1-10	0,622 \pm 0,380	0,122 \pm 0,258	0,998 \pm 0,001
CBZ	1/x	0,1-10	1,599 \pm 0,574	0,070 \pm 0,116	0,998 \pm 0,002
E-CBZ	1/x	0,1-10	0,543 \pm 0,170	0,057 \pm 0,097	0,998 \pm 0,001

4.3.3. Limites de deteção (LOD) e quantificação (LLOQ)

De acordo com a definição apresentada pela FDA, o limite de deteção (LOD) é a concentração mais baixa de analito que se consegue detetar pelo método bioanalítico utilizado com sinal, pelo menos, três vezes superior ao sinal de ruído. A concentração mínima de analito quantificável que apresente os critérios de precisão e exatidão adequados, ou seja, que apresente coeficiente de variação (CV) inferior a 20% e *BIAS* entre $\pm 20\%$, define-se como LLOQ.[39]

No presente estudo e segundo os critérios anteriormente referidos, o LLOQ foi de 0,1 $\mu\text{g/mL}$. Para a determinação do LOD foram analisadas cinco réplicas à concentração de 0,05 $\mu\text{g/mL}$, tendo sido considerado este o valor de LOD para todos os compostos em estudo uma vez que possível detetar todos os analitos de acordo com os critérios anteriormente estabelecidos.

Quando comparados com limites publicados por outros autores, este método oferece LLOQ e LOD mais baixos do que os obtidos em estudos anteriores onde foram usados volumes superiores de matriz (Ver Tabela 9). Uma vez que o volume requerido para a realização deste método é de apenas 50 μL , a sensibilidade demonstrada é notória. A comparação com estudos com a mesma técnica de preparação não é possível, visto que este é o primeiro trabalho que utiliza DSS para proceder à análise de antiepiléticos em amostras de fluido oral.

⁴ Média \pm Desvio Padrão

Tabela 9. LOD e LLOQ descritos na literatura sobre antiepiléticos.

Composto	Matriz		LOD (µg/mL)	LLOQ (µg/mL)	Recuperação	Técnica de preparação da amostra	Técnica analítica	Referência	
	Tipo	Volume (µL)							
Carbamazepina	Soro	200	0,166	0,237	87,85- 102,49%	LLE	HPLC- UV	[42]	
	Fluido oral	1000	0,178	0,226	89,25-96,84%				
Epoxycarbamazepina	Plasma	250	0,15	0,5	85-115%	LLE	HPLC- UV	[43]	
Carbamazepina	Soro e Fluido oral	200	-	0,5	-	LLE	HPLC- UV	[31]	
Fenitoína	Soro e Fluido oral				-				
Fenobarbital	Soro e Fluido oral				-				
Carbamazepina	Soro	500	-	1,2	78,8-106,3%	LLE	HPLC-DAD	[44]	
Fenobarbital				1,6	73,8-98,2%				
Fenitoína		200	-	0,15	66,2-85,1%	LLE	HPLC-DAD	[45]	
Fenobarbital	Urina	1000	0,044	0,081	99,27%	LLE	LC-MS/MS	[46]	
Fenitoína					91,90%				
Fenobarbital	Sangue	1000	0,010	0,033	73,5%	LLE	LC-MS/MS	[47]	
Carbamazepina	Plasma	10	-	0,04	97,9%	Precipitação com ACN	LC-MS/MS	[48]	
Epoxycarbamazepina				0,1	91,8%				
Fenitoína				0,05	89,9%				
Fenobarbital				0,15	90,7%				
Carbamazepina	Sangue	30	0,258	0,780	87,99%	DBS + SPE	HPLC-UV	[49]	
Epoxycarbamazepina					0,300				96,54%
Fenobarbital					0,318				94,34%

Legenda: LLE - Extração líquido-líquido; SPE - Extração em fase sólida

4.3.4. Precisão e exatidão

A exatidão descreve o grau de proximidade entre as médias dos resultados obtidos com o método e o verdadeiro valor de concentração dos analitos na amostra, sendo expressa através dos valores do *BIAS*. Estes devem estar compreendidos entre $\pm 15\%$ do valor nominal, ou $\pm 20\%$ se for o LLOQ.

A precisão expressa o grau de concordância entre medições individuais de um analito, quando o procedimento é aplicado de forma repetida a múltiplas alíquotas de um único volume homogêneo da matriz. Este parâmetro é avaliado através do CV. Os valores de CV devem ser inferiores a 15% para todas as concentrações exceto para o LLOQ que deve ser de 20%. [39]

No decorrer da validação foram estudadas a precisão intradia, precisão interdia e ainda a precisão intermédia. A precisão intradia avalia a repetibilidade dos resultados do método sob as mesmas condições de preparação (por exemplo dia, equipamento e laboratório, operador). [39] Para isso, foram efetuadas seis réplicas de três calibradores do intervalo de linearidade (0,1; 2; 10 µg/mL) que foram analisadas de acordo com o procedimento descrito anteriormente. Os resultados obtidos estão representados na tabela 10. Os coeficientes de variação foram inferiores a 12 % para todos os compostos a todos os níveis de concentração estudados, enquanto os valores da exatidão se encontram todos dentro do intervalo de $\pm 15\%$ da concentração nominal. Em ambos os casos os valores obtidos estão dentro das gamas de valores definidas como aceitáveis pelas *guidelines* de validação anteriormente descritas.

Tabela 10. Resultados relativos à exatidão e precisão intradia.

Antiepilépticos	Concentração teórica (µg mL ⁻¹)	Concentração Calculada ⁵ (µg mL ⁻¹)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,1	0,10±0,01	8,58	-1,20
	2	2,07±0,20	9,98	3,41
	10	9,52±0,65	6,45	4,81
Fenitoína	0,1	0,11±0,01	7,01	12,43
	2	2,11±0,23	11,52	5,71
	10	9,75±0,51	5,08	2,52
Carbamazepina	0,1	0,09±0,01	6,91	-14,26
	2	2,16±0,20	10,20	8,19
	10	9,36±0,66	6,63	-6,45
Epoxicarbamazepina	0,1	0,09±4E-3	4,39	-5,96
	2	2,11±0,19	9,42	5,43
	10	9,32±0,66	6,59	-6,83

A precisão interdia, ou reprodutibilidade, envolve a variação de certas condições previamente definidas, tais como: diferentes dias, analistas ou equipamentos. [39] Assim, foram estudadas todas as concentrações relativas aos calibradores ao longo de cinco dias. Os resultados encontram-se descritos na tabela 11. Os coeficientes de variação foram inferiores a 11 % para todos os compostos a todos os níveis de concentração estudados, enquanto os valores da exatidão se encontram todos dentro do intervalo de $\pm 9\%$ da concentração nominal. Em ambos os casos os valores obtidos estão dentro das gamas de valores definidas como aceitáveis pelas *guidelines* de validação anteriormente descritas.

⁵ Média \pm Desvio Padrão

Tabela 11. Resultados relativos à exatidão e precisão interdia

Antiepilépticos	Concentração teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Concentração Calculada ⁶ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,1	0,1 \pm 3E-3	3,11	-0,51
	0,5	0,46 \pm 0,02	4,48	-8,50
	2	2,03 \pm 0,20	10,22	1,70
	5	5,04 \pm 0,30	6,07	0,83
	8	7,85 \pm 0,36	4,53	-1,89
	10	10,09 \pm 0,24	2,36	0,85
Fenitoína	0,1	0,11 \pm 0,01	10,28	5,28
	0,5	0,51 \pm 0,04	8,85	2,76
	2	1,93 \pm 0,21	10,54	-3,59
	5	4,91 \pm 0,17	3,33	-1,78
	8	8,02 \pm 0,16	1,95	0,28
	10	10,17 \pm 0,22	2,15	1,67
Carbamazepina	0,1	0,10 \pm 0,01	8,72	-0,51
	0,5	0,54 \pm 0,02	3,79	8,58
	2	2,05 \pm 0,17	8,60	2,66
	5	4,88 \pm 0,23	4,53	-2,43
	8	8,12 \pm 0,35	4,37	1,56
	10	9,98 \pm 0,51	5,05	-0,18
Epoxicarbamazepina	0,1	0,10 \pm 0,01	6,45	-2,76
	0,5	0,53 \pm 0,04	8,40	4,66
	2	2,06 \pm 0,21	12,28	2,44
	5	4,95 \pm 0,12	2,30	-0,44
	8	8,01 \pm 0,28	3,51	0,07
	10	9,96 \pm 0,35	4,03	-0,52

A precisão intermédia permite avaliar se o método é afetado pelo analista, material utilizado, reagentes ou laboratório.[39] Para isso, realizaram-se quinze réplicas de cada QC (0,2; 1; 6 $\mu\text{g/mL}$) em dias diferentes e por analistas diferentes. Os valores de CV e *BIAS* obtidos estão apresentados na tabela 12. Os coeficientes de variação foram inferiores a 13 % para todos os compostos a todos os níveis de concentração estudados, enquanto os valores da exatidão se encontram todos dentro do intervalo de $\pm 5\%$ da concentração nominal. Em ambos os casos os valores obtidos estão dentro das gamas de valores definidas como aceitáveis pelas *guidelines* de validação anteriormente descritas.

⁶ Média \pm Desvio Padrão

Tabela 12. Resultados relativos à precisão intermedia e exatidão

Antiepilépticos	Concentração teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Concentração Calculada ⁷ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,2	0,20 \pm 0,02	7,48	-0,63
	1	0,99 \pm 0,09	8,99	-0,82
	6	6,01 \pm 0,66	10,97	0,09
Fenitoína	0,2	0,19 \pm 0,02	8,17	-4,84
	1	0,98 \pm 0,10	9,48	-1,80
	6	5,90 \pm 0,63	10,54	-1,76
Carbamazepina	0,2	0,20 \pm 0,02	10,32	0,33
	1	1,01 \pm 0,08	8,24	0,55
	6	6,02 \pm 0,66	10,99	0,29
Epoxicarbamazepina	0,2	0,20 \pm 0,02	12,19	1,67
	1	0,98 \pm 0,10	10,19	-1,72
	6	5,99 \pm 0,59	9,79	-0,19

4.3.5. Recuperação

A recuperação de um método analítico, ou rendimento de extração, descreve a relação em percentagem entre a resposta obtida pelo detetor na análise de uma quantidade de analito adicionado e extraído da matriz biológica e a resposta obtida para a quantidade de analito teoricamente presente na matriz, servindo desta forma para avaliar a eficiência de extração de um método analítico. É avaliada comparando as áreas dos picos cromatográficos de uma mancha em que os analitos são submetidos ao processo de extração e de uma mancha branca, em que os analitos são adicionados após o processo extrativo. Os valores de recuperação obtidos não têm necessariamente de ser 100% para serem aceites, desde que demonstrem reprodutibilidade, precisão e consistência.[39]

Para o cálculo deste parâmetro foram fortificadas, com os analitos alvo de estudo, amostras brancas às concentrações de 0,2, 1 e 6 $\mu\text{g/mL}$ (QCs). Cada uma destas concentrações foi analisada em triplicado. A figura 15 exemplifica o processo utilizado para avaliação das recuperações do método analítico, considerando-se que o sinal obtido da mancha branca fortificada é de 100% e X% corresponde ao sinal da que a mancha com os analitos extraídos. Na tabela 13 encontram-se resumidos os valores de recuperação obtidos.

⁷ Média \pm Desvio Padrão

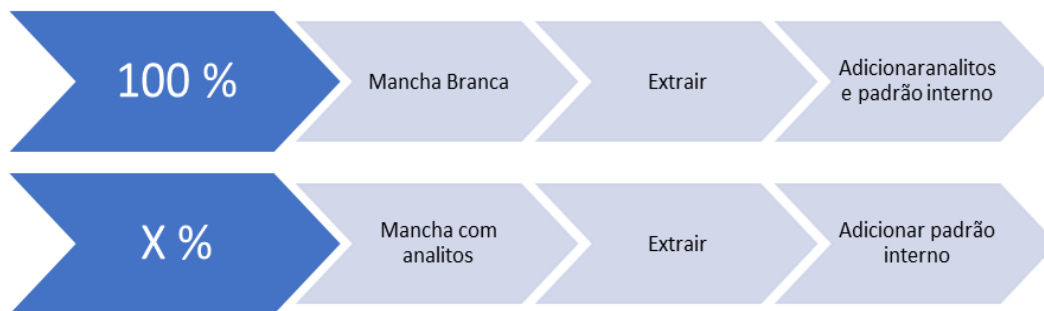


Figura 15 Esquema representativo do método utilizado para o estudo da recuperação dos analitos na matriz biológica.

Tabela 13. Percentagem de recuperação de cada um dos compostos em estudo (n=3)

Antiepiléticos	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Recuperação* (%)
Fenobarbital	0,2	50,6 \pm 6,5
	1	47,7 \pm 4,7
	6	50,6 \pm 4,4
Fenitoína	0,2	60,9 \pm 3,5
	1	58,5 \pm 2,7
	6	52,6 \pm 4,5
Carbamazepina	0,2	45,5 \pm 0,0
	1	40,8 \pm 2,1
	6	43,9 \pm 5,2
Epoxicarbamazepina	0,2	49,4 \pm 2,5
	1	43,7 \pm 4,9
	6	49,1 \pm 5,9

As recuperações do método apresentam, de forma geral, valores inferiores aos reportados por outros autores que utilizaram outras técnicas de extração. (Ver Tabela 9) Contudo, uma vez que não se encontram, até a data, estudos que utilizem DSS como técnica de preparação de amostra é necessário referir, que as diferenças entre os estudos ao nível do procedimento de extração utilizado podem influenciar a recuperação dos compostos. Salienta-se ainda que apesar de se observarem recuperações inferiores, os LODs alcançados foram inferiores aos publicados por outros autores, pelo que o método proposto é sensível para a sua aplicação na rotina laboratorial.

4.3.6. Estabilidade

A estabilidade do analito deve ser estudada em diferentes condições e em intervalos de tempo iguais ou superiores aos que serão aplicados às amostras reais em estudo. Estes estudos servem para garantir que não existem variações significativas de concentração durante o processo de recolha, transporte, armazenamento e análise da amostra. Foram utilizados os mesmos critérios que no estudo da precisão e exatidão, isto é, as variações de concentração foram inferiores a 15% ($CV \leq 15\%$) para todas as concentrações em estudo e os valores de Bias situaram-se em $\pm 15\%$ da concentração nominal.[39, 40]

No presente trabalho foi estudada a estabilidade de amostras processadas, em ciclos de congelação/descongelação, a curto prazo, a longo prazo.

4.3.6.1. Estabilidade a ciclos de congelação e descongelação

O estudo da estabilidade dos ciclos de congelação/descongelação realizou-se com os QCs (0,2; 1; 6 µg/mL) em triplicado para cada uma das concentrações. Cada ciclo de congelação teve duração de 24h, sendo as amostras fortificadas posteriormente descongeladas. Procederam-se a três ciclos de congelação e descongelação, extraíram-se e processaram-se as amostras de acordo com o método desenvolvido. Os resultados foram satisfatórios, não excedendo os 15% de coeficiente de variação (Ver Tabela 14).

Tabela 14. Resultados da estabilidade após três ciclos de congelação/descongelação

Antiepilépticos	Concentração teórica (µg mL ⁻¹)	Concentração Calculada ⁸ (µg mL ⁻¹)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,2	0,21 ± 0,01	4,13	6,43
	1	0,93 ± 0,05	3,97	-7,07
	6	5,93 ± 0,73	9,95	-1,16
Fenitoína	0,2	0,21 ± 1E-3	0,31	6,26
	1	0,94 ± 0,10	8,51	-6,43
	6	6,27 ± 0,50	6,82	4,41
Carbamazepina	0,2	0,21 ± 0,01	1,91	2,32
	1	1,07 ± 0,08	6,71	6,96
	6	5,71 ± 0,53	7,24	-4,82
Epoxicarbamazepina	0,2	0,20 ± 0,02	6,71	1,85
	1	1,09 ± 0,04	3,34	9,44
	6	6,57 ± 0,23	3,10	9,57

4.3.6.2. Estabilidade a curto prazo a temperatura ambiente

A estabilidade a curto prazo foi avaliada considerando um período de 24h (*overnight*), à temperatura ambiente e protegidas da luz. As amostras foram posteriormente extraídas de acordo com o método descrito anteriormente e injetadas no sistema cromatográfico.

A estabilidade de curta duração das amostras foi estudada em três níveis de concentrações: 0,2; 1; 6 µg/mL (triplicado para cada uma das concentrações). Os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela 15, sendo possível observar que existe estabilidade a curto prazo à temperatura ambiente, uma vez que os valores do CV foram todos inferiores a 15 % e os valores de *BIAS* se mantiveram entre ± 11%.

⁸ Média ± Desvio Padrão

Tabela 15. Resultados relativos à estabilidade a curto prazo

Antiepilépticos	Concentração teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Concentração Calculada ⁹ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,2	0,21±0,02	7,69	2,53
	1	0,90±0,05	4,99	-10,33
	6	5,65±0,45	7,56	-5,86
Fenitoína	0,2	0,19±0,01	5,85	-5,12
	1	1,07±0,07	7,40	6,51
	6	5,98±0,29	4,88	-0,35
Carbamazepina	0,2	0,20±0,03	14,58	-1,64
	1	0,99±0,10	9,65	-1,03
	6	5,82±0,43	7,11	-2,95
Epoxicarbamazepina	0,2	0,20±0,03	12,46	0,78
	1	0,99±0,11	10,66	-1,26
	6	5,39±0,19	3,14	-10,18

4.3.6.3. Estabilidade a longo prazo a temperatura ambiente

A avaliação da estabilidade a longo prazo deve ser igual ou superior ao tempo entre a recolha da primeira e última amostra.[39] Assim, foram estudadas amostras armazenadas pelo menos durante 21 dias a temperatura ambiente. Após esse tempo, as manchas foram extraídas de acordo com o método descrito anteriormente e analisadas em HPLC e comparadas com amostras frescas.

Para realizar este estudo, foram utilizados três níveis de concentração 0,2; 1; 6 $\mu\text{g/mL}$ em triplicado. Como se pode verificar pelos resultados apresentados na tabela 16, é possível observar que existe estabilidade até três semanas à temperatura ambiente, uma vez que os valores do CV foram todos inferiores a 11 % e os valores de *BIAS* se mantiveram entre ± 14 %.

⁹ Média \pm Desvio Padrão

Tabela 16. Resultados relativos à estabilidade a longo prazo

Longo prazo		1 semana			2 semanas			3 semanas		
	C. teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	C. Calculada ¹⁰ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)	C. Calculada ¹ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)	C. Calculada ¹ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	CV (%)	BIAS (%)
Fenobarbital	0,2	0,20±0,02	6,14	0,95	0,19±0,02	8,64	-3,16	0,18± 0,02	5,97	-8,13
	1	0,95±0,04	2,88	-5,14	1,02±0,12	9,49	1,73	0,60±0,67	8,00	-1,01
	6	5,88±0,67	9,14	-2,08	5,91±0,46	6,31	-1,50	5,94±0,30	4,01	-0,95
Fenitoína	0,2	0,20±0,02	7,33	0,84	0,20±0,03	10,31	1,24	0,21±0,02	6,73	2,27
	1	0,97±0,06	4,71	-3,51	0,95±0,05	4,13	-4,70	1,05±0,09	6,23	4,45
	6	6,13±0,22	2,97	2,13	6,62±0,20	2,70	10,30	6,42±0,55	7,50	6,92
Carbamazepina	0,2	0,21±0,01	5,52	3,48	0,19±0,01	5,20	-6,60	0,19±0,02	6,40	-3,57
	1	0,98±0,10	8,23	-1,98	0,90±0,05	4,32	-10,01	0,90±0,02	1,40	-9,96
	6	5,21±0,12	1,63	-13,10	5,49±0,30	4,07	-8,49	5,20±0,05	0,73	-13,36
Epoxicarbamazepina	0,2	0,20±2E-3	0,78	2,06	0,20±0,01	4,56	-0,61	0,20±0,02	7,70	1,34
	1	1,07±0,03	2,24	6,86	1,06±0,05	3,96	5,57	1,06±0,07	5,17	6,13
	6	6,52±0,31	4,15	8,74	6,66±0,19	2,61	11,00	5,92±0,61	8,27	-1,26

4.3.7. Fator de diluição

A diluição da amostra só é possível se o fator de diluição aplicado não afetar os valores de precisão e exatidão do método. Para isso, analisaram-se cinco réplicas para as diluições 1:2; 1:5 e 1:10 para concentrações superiores ao limite superior da curva de calibração. Foi possível verificar. Pelos resultados obtidos foi possível verificar que o fator de diluição não influenciou a precisão e a exatidão do método, já que os CV foram inferiores a 15 % e o BIAS situou-se ± 15 % para todos os fatores estudados.

4.3.8. Aplicação do método em amostras reais

O processo de validação engloba a aplicação do método desenvolvido em amostras reais, demonstrando a sua eficácia em situações reais. Como tal, antes de proceder a este estudo e a fim de recolher amostras de indivíduos sob tratamento com anti-epiléticos o presente trabalho

¹⁰ Média \pm Desvio Padrão

foi submetido à Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior, sendo este aprovado (Processo n.º CE-UBI-Pj-2017-013).

Foram recolhidas por *spitting* amostras de fluido oral de voluntários que se encontravam em terapêutica ambulatoria com CBZ, FNT ou FBT. A recolha foi feita em Farmácias do Grupo Holon-Covilhã. Estas amostras foram conservadas a -20°C até à sua análise. Após secagem da respetiva mancha de acordo com o procedimento anteriormente descrito procedeu-se à sua extração e análise cromatográfica. Na tabela 17 encontram-se descritas as concentrações obtidas, identificando o anti-epilético detetado.

A modo de exemplo na figura 16 encontra-se representado um cromatograma relativo a amostra número 1.

Tabela 17. Listagem de compostos identificados nas amostras reais e respetiva quantificação.

Amostra	Anti-epilético	Concentração (µg/mL)
1	Fenobarbital	3,49
2	Carbamazepina	1,34
3	Carbamazepina	0,53
4	Fenitoína	1,57
5	Fenitoína	1,79

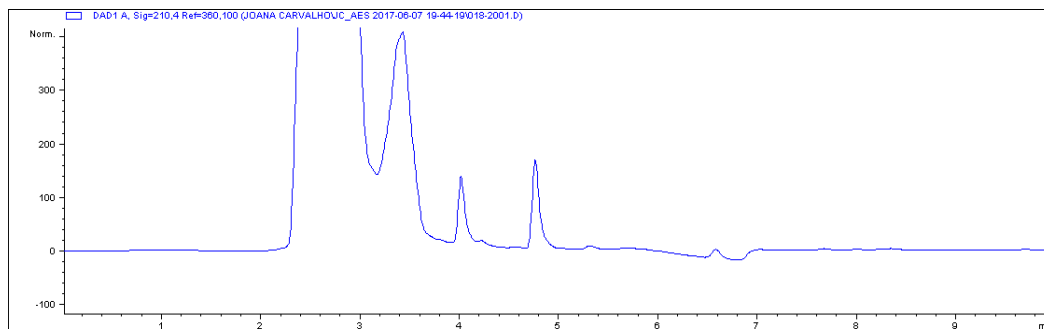


Figura 16 Cromatograma referente à amostra real número 1 [Fenobarbital (3,49 µg/mL)].

Considerações finais

1. Apresenta-se um método analítico de fácil e rápida execução baseado na utilização de DSS como técnica de preparação da amostra para a determinação de fármacos anticonvulsivos em fluido oral, mais concretamente CBZ (e o seu metabolito ativo E-CBZ), FNT e FNB. A análise foi realizada por HPLC acoplada a um detetor DAD.
2. Os principais parâmetros suscetíveis de afetar o processo de extração foram previamente otimizados com o objetivo de maximizar a recuperação e assim obter baixos limites de deteção e quantificação. Assim sendo foram obtidos a limites de deteção e quantificação baixos de 0,05 e 0,1 µg/mL, respetivamente e recuperações médias de 50% de todos os compostos de estudo.
3. O procedimento de extração desenvolvido é simples, sensível e eficaz, utilizando um volume de amostra baixo (50 µL).
4. O método demonstrou-se seletivo, preciso, exato e linear, estando de acordo com os critérios internacionais de validação de métodos analíticos.
5. O método foi aplicado com sucesso a amostras reais, pelo que o método proposto demonstrou ser uma excelente ferramenta para o realizar o seguimento farmacoterapêutico de medicamentos anticonvulsivos.
6. Salienta-se ainda que o método descrito é o primeiro estudo que permite identificar e quantificar estes compostos em amostras de fluido oral com recurso aos DSS.

Bibliografia

- [1] P. Abu-rabie and N. Spooner, "Dried matrix spot direct analysis : evaluating the robustness of a direct elution technique for use in quantitative bioanalysis," *Bioanalysis*, vol. 3, no. 24, pp. 2769-2781, 2011.
- [2] J. S. Zimmer, C. D. Christianson, C. J. Johnson, and S. R. Needham, "Recent advances in the bioanalytical applications of dried matrix spotting for the analysis of drugs and their metabolites," *Bioanalysis*, vol. 5, no. 20, pp. 2581-2588, 2013.
- [3] A. Abdel-Rehim and M. Abdel-Rehim, "Dried saliva spot as a sampling technique for saliva samples," *Biomed. Chromatogr.*, vol. 28, no. 6, pp. 875-877, 2014.
- [4] M. Numako *et al.*, "Dried Saliva Spot (DSS) as a Convenient and Reliable Sampling for Bioanalysis: An Application for the Diagnosis of Diabetes Mellitus," *Anal. Chem.*, vol. 88, no. 1, pp. 635-639, 2016.
- [5] W. H. Hannon and B. L. Therrell, "HISTORY, APPLICATIONS, AND HEALTHCARE," in *Dried Blood Spots: Applications and Techniques*, W. Li and M. S. Lee, Eds. Wiley, 2014.
- [6] J. C. Atkinson *et al.*, "Guidelines for Saliva Nomenclature and Collection," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 694, pp. xi-xii, 1993.
- [7] S. P. Humphrey and R. T. Williamson, "A review of saliva: Normal composition, flow, and function," *J. Prosthet. Dent.*, vol. 85, no. 2, pp. 162-169, 2001.
- [8] J. W. Paxton and B. Whiting, "PHENYTOIN CONCENTRATIONS IN MIXED , PAROTID AND SUBMANDIBULAR SALIVA AND SERUM MEASURED BY RADIOIMMUNOASSAY," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 4, pp. 185-191, 1977.
- [9] J. K. M. Aps and L. C. Martens, "Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva," *Forensic Sci. Int.*, vol. 150, no. 2-3, pp. 119-131, 2005.
- [10] E. Gallardo and J. A. Queiroz, "The role of alternative specimens in toxicological analysis," *Biomed. Chromatogr.*, vol. 22, no. 8, pp. 795-821, 2008.
- [11] E. Gallardo, M. Barroso, and J. a Queiroz, "Current technologies and considerations for drug bioanalysis in oral fluid.," *Bioanalysis*, vol. 1, no. 3, pp. 637-67, 2009.
- [12] R. E. Choo and M. A. Huestis, "Oral fluid as a diagnostic tool," *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 42, no. 11, pp. 1273-1287, 2004.
- [13] S. Basalingappa, A. Sharma, and S. Amarnath, "Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring," *Int. J. Curr. Pharm. Rev. Res.*, vol. 5, no. 4, pp. 70-75, 2014.
- [14] M. Hallworth, "Therapeutic Drug Monitoring," in *Clarke's Analysis and Poisons*, 4th ed., A. C. Moffat, M. D. Osselton, and B. Widdop, Eds. Pharmaceutical Press, 2011, p. 59-.
- [15] R. Ghiculescu, "Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it," *Aust. Prescr.*, vol. 31, no. 2, 2008.
- [16] J.-S. Kang and M.-H. Lee, "Overview of Therapeutic Drug Monitoring," *Korean J. Intern. Med.*, vol. 24, no. 1, pp. 1-10, 2009.
- [17] A. L. Myers *et al.*, *Clarifying Busulfan Metabolism and Drug Interactions to Support*

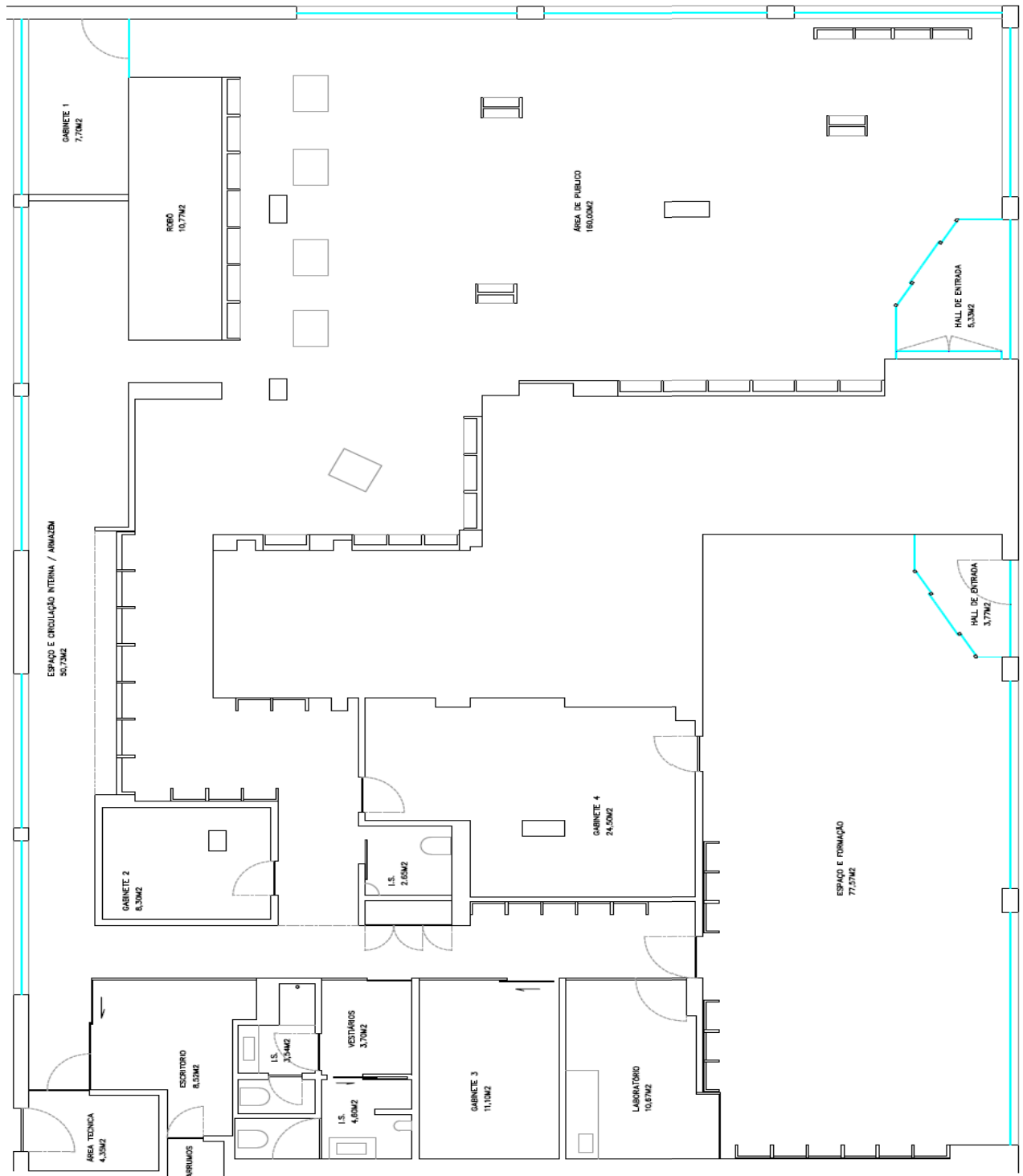
- New Therapeutic Drug Monitoring Strategies: A Comprehensive Review*, Expert Opin Drug Metab Toxicol. vol. 0, no. 0. Taylor & Francis, 2017.
- [18] T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, and S. W. Zito, "Antiseizure Agents," in *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th Edition., 2008, pp. 521-546.
- [19] J. O. McNamara, "PHARMACOTHERAPY OF THE EPILEPSIES," in *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2011, pp. 501-525.
- [20] S. D. Shorvon, "The etiologic classification of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 52, no. 6, pp. 1052-1057, 2011.
- [21] A. T. Berg *et al.*, "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009," *Epilepsia*, Vol.51, no. 4, pp.676-85, 2010.
- [22] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Epilepsies : diagnosis and management", 2016. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> [Accessed: 12-Jan-2017].
- [23] P. A. Datar, "Quantitative bioanalytical and analytical method development of dibenzazepine derivative , carbamazepine : A review," *J. Pharm. Anal.*, vol. 5, no. 4, pp. 213-222, 2015.
- [24] Pubchem, "Carbamazepina," 2017. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carbamazepine#section=Top>. [Accessed: 12-Jan-2017].
- [25] Infarmed, "Infomed." [Online]. Available: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>. [Accessed: 11-Jul-2017].
- [26] B. W. Abou-khalil, "Antiepileptic Drugs," *Continuum (N. Y.)*, no. February, pp. 132-156, 2016.
- [27] S. K. Bedada, R. Appani, and P. K. Boga, "Effect of Piperine on the Metabolism and Pharmacokinetics of Carbamazepine in Healthy Volunteers," *Drug Res. (Stuttg.)*, vol. 67, no. 1, pp. 46-51, 2016.
- [28] F. A. Ibrahim, A. F. El-Yazbi, M. A. Barary, and M. M. Wagih, "Sensitive inexpensive HPLC determination of four antiepileptic drugs in human plasma : application to PK studies," *Bioanalysis*, vol. 8, no. 21, pp. 2219-2234, 2016.
- [29] E. Spina, F. Pisani, and J. De Leon, "CLINICALLY SIGNIFICANT PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS WITH NEW ANTIDEPRESSANTS AND NEW ANTIPSYCHOTICS," *Pharmacol. Res.*, vol. 106, pp. 72-86, 2016.
- [30] J. W. Paxton and R. A. Donald, "Concentrations and kinetics of carbamazepine in whole saliva, parotid saliva, serum ultrafiltrate, and serum," *Clin. Pharmacol. Ther.*, pp. 695-702, 1980.
- [31] R. Dwivedi, M. Singh, T. Kaleekal, Y. K. Gupta, and M. Tripathi, "Concentration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: a comparative study in serum and saliva.," *Int. J. Neurosci.*, vol. 7454, pp. 1-7, 2015.
- [32] T. Aliwarga *et al.*, "Excretion of the Principal Urinary Metabolites of Phenytoin and

- Absolute Oral Bioavailability Determined by Use of a Stable Isotope in Patients With Epilepsy,” *Ther. Drug Monit.*, vol. 33, no. 1, pp. 56-63, 2011.
- [33] Pubchem, “Phenytoin,” 2005. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenytoin#section=Top>. [Accessed: 12-Jan-2017].
- [34] Infarmed and Ministério da Saúde, *Monografias - Farmacopeia Portuguesa*, 9.0. 2008.
- [35] Pubchem, “Phenobarbital,” 2005. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenobarbital#section=Top>. [Accessed: 12-Jan-2017].
- [36] G. M. Pacifici, “Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics,” *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 48-54, 2016.
- [37] D. Fritch, K. Blum, S. Nonnemacher, K. Kardos, A. R. Buchhalter, and E. J. Cone, “Barbiturate detection in oral fluid, plasma, and urine.,” *Ther. Drug Monit.*, vol. 33, no. 1, pp. 72-79, 2011.
- [38] Z. Yasiry and S. D. Shorvon, “How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years.,” *Epilepsia*, vol. 53 Suppl 8, pp. 26-39, 2012.
- [39] Food and Drug Administration (FDA), “Guidance for Industry: Bioanalytical method validation.,” *U.S. Department of Health and Human Services*, 2013. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm368107.pdf>.
- [40] EMA, “Guideline on bioanalytical method validation,” 2012. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf.
- [41] M. C. Hill, “Methods and Guidelines for Effective Model Calibration,” Denver, Colorado, 1998.
- [42] S. Đorđević, V. Kilibarda, and T. Stojanović, “Determination of carbamazepine in serum and saliva samples by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection,” *Vojn. Pregl.*, vol. 66, no. 5, pp. 347-352, 2009.
- [43] E. Greiner-sosanko, S. Giannoutsos, D. R. Lower, M. A. Virji, and M. D. Krasowski, “Drug Monitoring: Simultaneous Analysis of Lamotrigine , Oxcarbazepine , 10-Hydroxycarbazepine , and Zonisamide by HPLC - UV and a Rapid GC Method Using a Nitrogen-Phosphorus Detector for Levetiracetam,” *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 45, no. October, pp. 616-622, 2007.
- [44] M. Vosough, S. Ghafghazi, and M. Sabetkasaei, “Chemometrics enhanced HPLC-DAD performance for rapid quantification of carbamazepine and phenobarbital in human serum samples,” *Talanta*, vol. 119, pp. 17-23, 2014.
- [45] A. Ferreira, M. Rodrigues, A. Falcão, and G. Alves, “A Rapid and Sensitive HPLC-DAD Assay to Quantify Lamotrigine, Phenytoin and Its Main Metabolite in Samples of Cultured HepaRG Cells,” *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 54, no. 8, pp. 1352-1358, 2016.

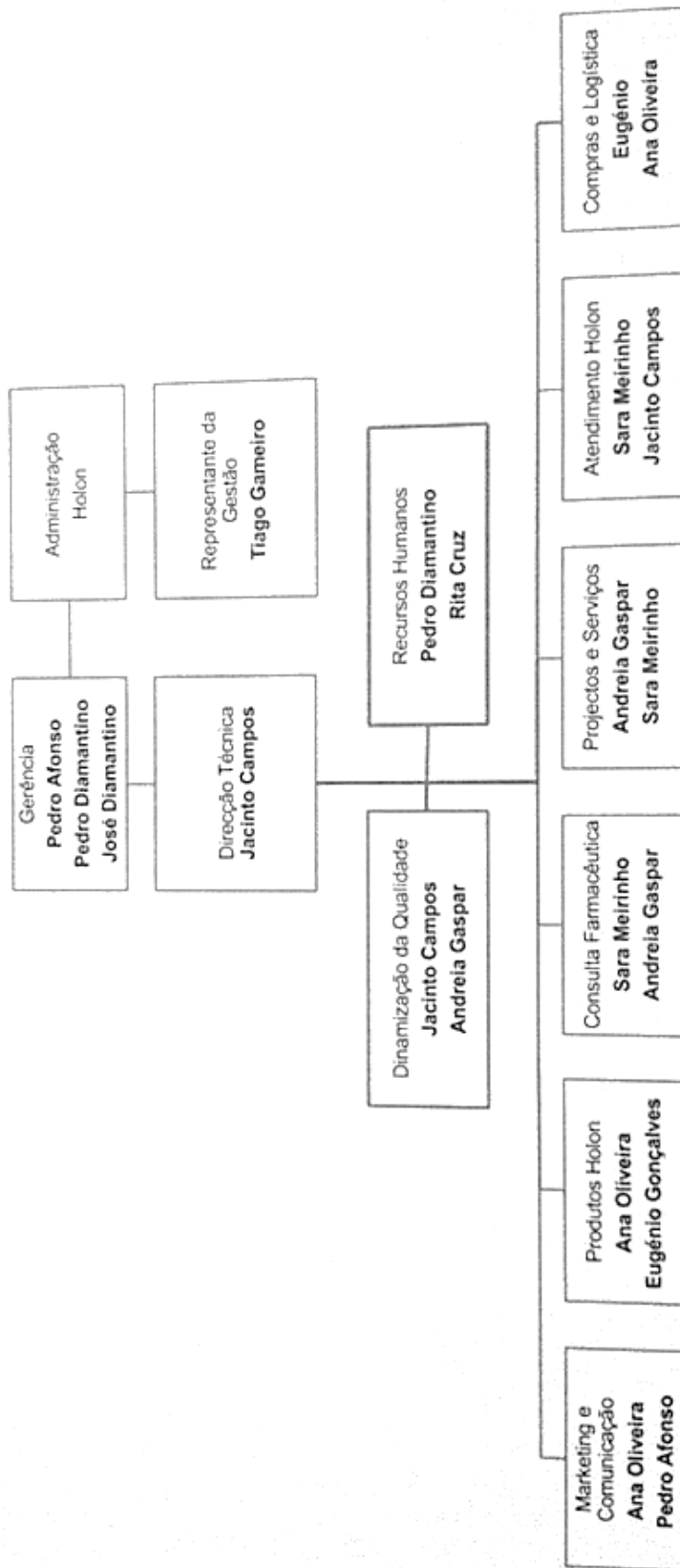
- [46] B. Anilanmert *et al.*, "Simultaneous analysis method for GHB, ketamine, norketamine, phenobarbital, thiopental, zolpidem, zopiclone and phenytoin in urine, using C18 poroshell column," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 1022, pp. 230-241, 2016.
- [47] A. Song, "Determination of 13 Organic Toxicants in Human Blood by Liquid - Liquid Extraction Coupling High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry," *Anal. Sci.*, vol. 32, no. 6, pp. 645-652, 2016.
- [48] L. Yin *et al.*, "Simultaneous determination of ten antiepileptic drugs in human plasma by liquid chromatography and tandem mass spectrometry with positive/negative ion-switching electrospray ionization and its application in therapeutic drug monitoring," *J. Sep. Sci.*, vol. 39, no. 5, pp. 964-972, 2016.
- [49] N. M. Shah, A. F. Hawwa, J. S. Millership, P. S. Collier, and J. C. McElnay, "A simple bioanalytical method for the quantification of antiepileptic drugs in dried blood spots," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 923-924, pp. 65-73, 2013.

ANEXOS

Anexo 1. Planta da FHC




Anexo 2. Organograma da FHC



Anexo 3. Modelos de Prescrições - Receita Manual, Receita Eletrónica e Receita Veterinária, respetivamente.

Receita Médica Nº. Local de prescrição



000000000000 Vinheta do local

UTENTE

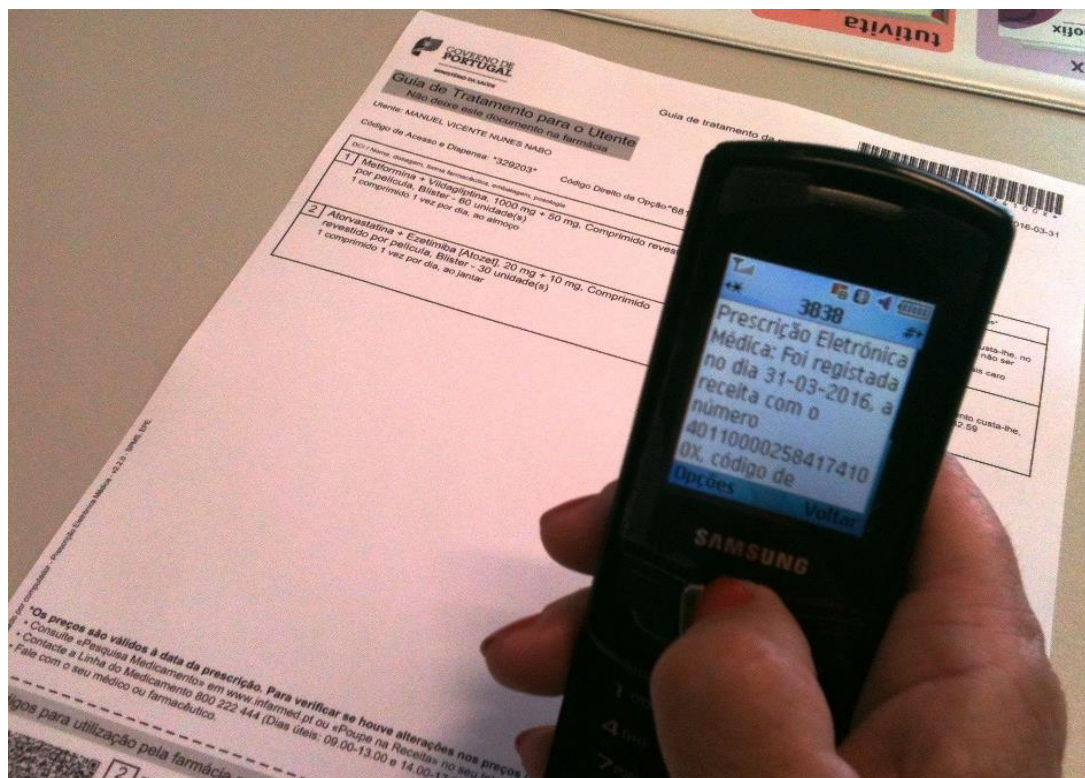
Utente: _____
 Telefone: _____
 Entidade responsável: _____
 N.º de beneficiário: _____

MÉDICO

Vinheta do médico Dr. _____
 Especialidade _____
 Contacto telefónico _____


Ministério da Saúde

R _x	Designação do medicamento, dosagem, forma farmacéutica, dimensão da embalagem	N.º	Extenso	Identificação óptica
1	_____	1	Um	
Posologia				
2	_____			



 GOVERNO DE PORTUGAL <small>REPÚBLICA PORTUGUESA</small> <small>SECRETARIA DE SAÚDE</small> <small>DIRECÇÃO-GERAL DE ALIMENTAÇÃO E PISCICULTURA</small>	ORIGINAL (*)	Série: 100 Nº: 0305848  1002071403058484								
RECEITA MÉDICO-VETERINÁRIA NORMALIZADA (**)										
R / O INJECTÁVEL PARA CÃES, BOVINOS E SUÍNOS (50 mg/ml), injectável	Espécie: Bovinos N.º de animais: 50 Proprietário ou detentor (***) XXXXXXXXXXXX XXX Morada: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	MÉDICO-VETERINÁRIO <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; background-color: #e0e0e0;"> (Espaço destinado à vislreta) </div> Telefone: Assinatura Fornecedor Assinatura e carimbo Data / /								
Prescrição excepcional <input type="checkbox"/> (****) Intervalo de segurança: (*****) <table border="1" data-bbox="391 1153 782 1243" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Cama</th> <th>Leito</th> <th>Ovos</th> <th>Outros</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Cama	Leito	Ovos	Outros						
Cama	Leito	Ovos	Outros							
Observações: (*****) 										

(*) ORIGINAL destinado ao fornecedor dos medicamentos; DUPLICADO destinado ao detentor dos animais; TRIPLICADO, que dispensa vislreta, destinado ao médico-veterinário.

(**) Validade: 10 dias úteis.

(***) Indicar a marca de expiração se for o caso disso.

(****) Preparações medicamentosas, magistrais ou oficiais.

(*****) O intervalo de segurança a indicar deve ser o maior fixado para os medicamentos prescritos.

(******) Entre outros, registo dos motivos de eventual não fornecimento de medicamentos.

Isento de IVA nos termos do n.º 2 do artigo 2.º do CIVA.

Anexo 4. Tabelas das plantas, substâncias e preparações sujeitas a controlo artigos 2.º e 3.º do Decreto-Lei n.º 15/93

TABELA I-A

Acetil-alfa-metilfentanil - N-(1- α metilfenetil-4-piperidil) acetanilida.
Acetildiidrocodeína - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-acetoxi-17-metilmorfinano.
Acetilmetadol - 3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptano.
Acetorfina - 3-0-acetiltetra-hidro-7 α -(1-hidro-1-metilbutil)-6,14-endoetano-oripavina.
Alfacetilmetadol - alfa-3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptano.
Alfameprodina - alfa-3-etil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.
Alfametadol - alfa-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol.
Alfa-metilfentanil - N-[1-(α metilfenetil)-4-piperidil] propionanilida.
Alfa-metiltiofentanil - N-[1-metil-2-(2-tienil) etil]-4-piperidil propionanilida.
Alfentanil - monoclórídrico de N-{1[2-(4-etil-4,5-di-hidro-5-oxo-1H-tetrazol-1 il) etil]-4-(metoximetil)-4-piperidinil}-N-fenilpropanamida.
Alfaprodina - α -1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.
Alilprodina - 3-alil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.
Anileridina - éster etílico do ácido 1-para-aminofenetil-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Benzilmorfina - 3-benziloxi-4,5-epoxi-N-metil-7-morfineno-6-ol; 3-benzilmorfina.
Benzetidina - éster etílico do ácido 1-(2-benziloxietil)-4-fenilpepíridino-4-carboxílico.
Betacetilmetadol - beta-3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptano.
Beta-hidroxifentanil - N-[1-(β -hidroxifenetil)-4-piperidil] propionanilida.
Beta-hidroxi-3-metilfentanil - N-[1- β -hidroxifenetil)-3-metil-4-piperidil] propionanilida.
Betameprodina - beta-3-etil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.
Betametadol - beta-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol.
Betaprodina - beta-1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.
Bezitamida - 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-3-propionil-1-benzimidazolil)-piperidina.
Butirato de dioxafetilo - etil-4-morfolino-2,2-difenilbutirato.
Cetobemidona - 4-meta-hidroxifenil-1-metil-4-propionilpiperidina.
Clonitazeno - 2-para-clorobenzil-1-dietilaminoetil-5-nitrobenzimidazol.
Codeína - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metil-7-morfineno; 3-metil-morfina.
Codeína N-óxido - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metil-7-morfineno-17-oxi-ol.
Codoxina - di-hidrocodeinona-6-carboximetiloxina.
Concentrado de palha de papoila - matéria obtida por tratamento da palha de papoila em ordem a obter a concentração dos seus alcalóides, logo que esta matéria é colocada no comércio.
Desomorfina - 3-hidroxi-4,5-epoxi-17-metilmorfinano; di-hidrodoximorfina.
Dextromoramida - (+)-4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4 (1-pirrolidinil)-butil]-morfolina.
Dextropropoxifeno - (+)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol propionato.
Diampromida - N-[(2-metilfenetilamino)-propil]-propionanilida.
Dietiltiambuteno - 3-dietilamino-1,1-di-(2'-tienil)-1-butenol.
Difenoxilato - éster etílico do ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Difenoxina - ácido-1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecótico.
Diidrocodeína - 6-hidroxi-3-metoxi-17-metil-4,5-epoximorfinano.
Dihydroetorfina-7,8-dihidro-7- α -[1-(R)-hidroxi-1-metilbutil]-6,14-enab-etanotetraidrooripavina.³

Di-hidromorfina - 3,6-di-hidroxi-4,5-epoxi-17-metilmorfinano.
 Dimefeptanol - 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol.
 Dimenoxadol - 2-dimetilaminoetilo-1-etoxi-1,1-difenilacetato.
 Dimetiltiambuteno - 3-dimetilamino-1,1-di-(2'-tienil)-1-buteno.
 Dipipanona - 4,4-difenil-6-piperidina-3-heptanona.
 Drotebanol - 3,4-dimetoxi-17-metilmorfinano-6-beta, 14-diol.
 Etilmetiltiambuteno - 3-etilmetilamino-1,1-di-(2'-tienil)-1-buteno.
 Etilmorfina - 3-etoxi-4,5-epoxi-6-hidroxi-17-metil-7-morfineno; 3-etilmorfina.
 Etonitazeno - 1-dietilaminoetil-2-para-etoxibenzil-5-nitrobenzimidazol.
 Etorfina - tetra-hidro-7-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endoetanooripavina.
 Etoxidina - éster etílico do ácido-1-[2-(2-hidroxi-2-etoxi)-etil]-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
 Fenadoxona - 6-morfolino-4,4-difenil-3-heptanona.
 Fenanpromida - N-(1-metil-2-piperidinoetil)-propionalida.
 Fenazocina - 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenetil-6,7-benzomorfanona.
 Fenomorfanona - 3-hidroxi-N-fenilmorfinano.
 Fenopiridina - éster etílico do ácido 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-fenilpiperidino-4-carboxílico.
 Fentanil - 1-fenetil-4-N-propionilanilino-piperidina.
 Folcodina - 3-(2-morfolino-etoxi)-6-hidroxi-4,5-epoxi-17-metil-7-morfineno; morfoliniletilmorfina.
 Furetidina - éster etílico do ácido 1-(2-tetra-hidrofurfuriloxietil)-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
 Heroína - 3,6-diacetoxi-4,5-epoxi-17-metil-7-morfineno; diacetilmorfina.
 Hidrocodona - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-oxo-17-metilmorfina; di-hidrocodeína.
 Hidromorfinol - 3,6,14-triidroxi-4,5-epoxi-17-metilmorfinano; 14-hidroxidiidromorfina.
 Hidromorfona - 3-hidroxi-4,5-epoxi-6-oxo-17-metilmorfinano; diidromorfina.
 Hidroxipetidina - éster etílico do ácido 4-meta-hidroxifenil-1-metilpiperidino-4-carboxílico.
 Isometadona - 6-dimetilamino-5-metil-4,4-difenil-3-hexanona.
 Levofenacilmorfanona - (-)-3-hidroxi-N-fenacilmorfinano.
 Levometorfanona - (-)-3-metoxi-N-metilmorfinano (*).
 Levomoramida - (-)-4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4-(1-pirrolidinil)-butil] morfina.
 Levorfanol - (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano (*).
 Metadona - 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona.
 Metadona, intermediário de - 4-ciano-2-dimetilamino-4,4-difenilbutano.
 Metazocina - 2'-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfanona.
 Metildesorfina - 6-metil-delta-6-desoximorfina; 3-hidroxi-4,5-epoxi-6,17-dimetil-6-morfineno.
 Metildiidromorfina - 6-metil-diidromorfina; 3,6-diidroxi-4,5-epoxi-6,17-dimetilmorfinano.
 3-metilfentanil - N-(3-metil-1-fenetil-4-piperidil) propionanilida (e os seus dois isómeros cis e trans).
 Metopão - 5-metil di-hidromorfinona; 3-hidroxi-4,5-epoxi-6-oxo-5,17-dimetilmorfinona.
 Mirofina - miristilbenzilmorfina; tetradecanoato de 3-benziloxi-4,5-epoxi-17-metil-7-morfineno-6-ilo.
 Morferidina - éster etílico do ácido 1-(2-morfolinoetil)-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
 Moramida, intermediário de - ácido 2-metil-3-morfolino-1,1-difenilpropano carboxílico.
 Morfina - 3,6-diidroxi-4,5-epoxi-17-metil-7-morfineno.

Morfina, bromometilato e outros derivados da morfina com nitrogénio pentavalente.
Morfina-N-óxido - 3,6-dihidroxi-4,5-epoxi-17-metil-7-morfineno-N-óxido.
MPPP - propionato de 1-metil-4-fenil-4-piperidinol.
Nicodina - éster codeínico do ácido 3-piridinocarboxílico; 6-nicotinilcodeína.
Nicodicodina - éster dihidrocodeínico do ácido 3-piridinocarboxílico; 6-nicotinildiidrocodeína.
Nicomorfina - 3,6-dinicotilmorfina.
Noracimetadol - \pm - α -3-acetoxi-6-metilamino-4,4-difenil-heptano.
Norcodeína - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-hidroxi-7-morfineno; N-desmetilcodeína.
Norlevorfanol - (-)-3-hidroximorfinano.
Normetadona - 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona.
Normorfina - 3,6-di-hidroxi-4,5-epoxi-7-morfineno; desmetilmorfina.
Norpipanona - 4,4-difenil-6-peperidino-3-hexanona.
Ópio - o suco coagulado espontaneamente obtido da cápsula da *Papaver som niferum L.* e que não tenha sofrido mais do que as manipulações necessárias para o seu empacotamento e transporte, qualquer que seja o seu teor em morfina.
Ópio - mistura de alcalóides sob a forma de cloridratos e brometos.
Oripavina - (3-O-desmetiltebaína, o 6,7,8,14-tetradeshidro-4,5- α -epoxi-6-metoxi-17-metilmorfinan-3-ol)₄
Oxicodona - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-oxo-14-hidroxi-17-metilmorfinano; 14-hidroxidiidrocodeínona.
Oximorfona - 3,14-dihidroxi-4,5-epoxi-6-oxo-17-metilmorfinano; 14-hidroxidiidromorfinona.
Para-fluorofentanil-(4'-fluoro-N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida.
PEPAP - acetato de 1-fenetil-4-fenil-4-piperidinol.
Petidina - éster etílico do ácido 1-metil-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Petidina, intermediário A da - 4-ciano-1-metil-4-fenilpiperidina.
Petidina, intermediário B da - éster etílico do ácido-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Petidina, intermediário C da - ácido 1-metil-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Piminodina - éster etílico do ácido 4-fenil-1-[3-(fenilamino)-propilpiperidino]-4-carboxílico.
Piritramida - amida do ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(1-piperidino)-piperidino-4-carboxílico.
Pro-heptazina - 1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxiazaciclo-heptano.
Properidina - éster isopropílico do ácido 1-metil-4-fenilpiperidino-4-carboxílico.
Propirano - N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-2-piridilpropionamida.
Racemórfano - \pm -3-metoxi-N-metilmorfinano.
Racemoramida - \pm -4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4-(1-pirrolidinil)-butil]-morfolina.
Racemorfano - \pm -3-hidroxi-N-metilmorfinano.
Remifentanilo-1-(2-metoxicarboniletal)-4-(fenilpropionilamino) piperidina-4-carboxilato de metilos
Sufentanil - N-{4-metoximetil-1-[2-(2 (tienil) etil]-4-piperidil} propionanilida.
Tabecão - 3-metoxi-4,5-epoxi-6-acetoxi-17-metilmorfinano; acetidil-hidrocodeínona.
Tapentadol - {3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol}₆
Tebaína - (3,6-dimetoxi-4,5-epoxi-17-metil-6,8-morfinadieno).
Tilidina - (\pm)-etil-trans-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-ciclo-hexeno-1-carboxilato.
Tiofentanil - N-{1-[2-(2-tienil) etil]-4-piperidil} propionanilida.
Trimeperidina - 1,2,5-trimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.

Os isómeros das substâncias inscritas nesta tabela em todos os casos em que estes isómeros possam existir com designação química específica, salvo se forem expressamente excluídos.

Os ésteres e os éteres das substâncias inscritas na presente tabela em todas as formas em que estes ésteres e éteres possam existir, salvo se figurarem noutra tabela.

Os sais das substâncias inscritas na presente tabela, incluindo os sais dos ésteres e éteres e isómeros mencionados anteriormente sempre que as formas desses sais sejam possíveis.

(*) O dextrometorfano (+)-3-metoxi-N-metilmorfinano e o dextrorfano (+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano estão especificamente excluídos desta tabela.

TABELA I-B

Coca, folha de - as folhas de *Erythroxylon coca* (Lamark), da *Erythroxylon novagranatense* (Morris) Hieronymus e suas variedades, da família das eritroxiláceas e as suas folhas, de outras espécies deste género, das quais se possa extrair a cocaína directamente, ou obter-se por transformações químicas; as folhas do arbusto de coca, excepto aquelas de que se tenha extraído toda a ecgonina, a cocaína e quaisquer outros alcalóides derivados da ecgonina.

Cocaína - éter metílico do ácido(-) 8-metil-3-benzoiloxi-8-aza-biciclo-(1,2,3)-octano-2-carboxílico; éster metílico de benzoilecgonina.

Cocaína-D - isómero dextrógiro de cocaína.

Ecgonina, ácido - (-)-3-hidroxi-8-metil-8-aza-biciclo-(1, 2, 3)-octano-2-carboxílico, e os seus ésteres e derivados que sejam convertíveis em ecgonina e cocaína.

Consideram-se inscritos nesta tabela todos os sais destes compostos, desde que a sua existência seja possível.

TABELA I-C

Canabis - folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta *Cannabis sativa* L. da qual não se tenha extraído a resina, qualquer que seja a designação que se lhe dê.

Canabis, resina de - resina separada, em bruto ou purificada, obtida a partir da planta *Cannabis*.

Canabis, óleo de - óleo separado, em bruto ou purificado, obtido a partir da planta *Cannabis*.

Cannabis - sementes não destinadas a sementeira da planta *Cannabis sativa* L.

Consideram-se inscritos nesta tabela todos os sais destes compostos, desde que a sua existência seja possível.

TABELA II-A

2C-I (2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina).⁸

2C-T-2 (2,5-dimetoxi-4-etiltiofenetilamina).⁹

2C-T-7 (2,5-dimetoxi-4-propiltiofenetilamina).¹⁰

Bufotenina - 5-hidroxi-N-N-dimetiltriptamina.

Catinona - (-)- α -aminopropiofenona.

DET - N-N-dietiltriptamina.

DMA - (\pm)-2,5-dimetoxi- α -metilfeniletilamina.

DMHP - 3-(1,2-dimetil-heptil)-1-hidroxi-7,8,9,10-tetraidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo-(b,d) pirano.

DMT - N-N-dimetiltriptamina.

DOB - 2,5 dimetoxi-4-bromoanfetamina.

DOET - (\pm)-2,5-dimetoxi-4 α -etil-metilfeniletilamina.

DOM, STP - 2-amino-1-(2,5-dimetoxi-4-metil)fenil propano.

DPT - dipropiltriptamina.

Eticlidina, PCE - N-etil-1-fenilciclo-hexilamina.

Etriptamina – 3-(2-aminobutil)indol.¹¹
 Fenciclidina, PCP - 1-(1-fenilciclo-hexil) piperidina.
 Lisérgida, LSD, LSD-25-(±)-N-N-dietilisérgamida; dietilamida do ácido dextro-lisérgico.
 MDMA - 3,4-metilenadioxianfetamina.
 Mescalina - 3,4,5-trimetoxifenetilamina.
 Metcatinona – 2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ona.¹²
 4-metilaminorex - (±)-cis-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolina.
 4-metilmetcatinona (mefedrona).¹³
 MMDA - (±)-5-metoxi-3,4-metilenodioxo- α metilfeniletilamina.
 4-MTA (p-metiltioanfetamina ou 4-metiltioanfetamina).¹⁴
 Para-hexilo - 3-hexilo-1-hidroxi-7,8,9,10-tetraidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo (b,d) pirano.
 PMA - 4 α -metoxi-metilfeniletilamina.
 Psilocibina - fosfatodihidrogenado de 3-(2-dimetilaminoetil)-4-indolilo.
 Psilocina - 3-(2-dimetilaminoetil)-4-(hidroxi-indol).
 Rolociclidina, PHP, PCPY - 1-(1-fenilciclohexil) pirrolidina.
 Tenanfetamina-MDA - (±)-3,4 N-metilenodioxo, α -dimetilfeniletilamina.
 Tenociclidina, TCP - 1-[1-(2-tienil) ciclo-hexil] piperidina.
 TMA - (±)-3,4,5-trimetoxi-a-metilfeniletilamina.
 TMA-2 (2,4,5-trimetoxianfetamina).¹⁵
 PMMA - [parametoximetilanfetamina ou N-metil-1-(4-metixifenil)-2-aminopropano]¹⁶
 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina).¹⁷
 GHB ((gama)-ácido hidroxibutírico).¹⁸
 1-benzilpiperazina (1-benzil-1,4-diazacilohexano, N-benzilpiperazina ou, de forma menos precisa, benzilpiperazina ou BZP)¹⁹
 5 (2-aminopropil)indole²⁰
 Os sais das substâncias indicadas nesta tabela, sempre que a existência de tais sais seja possível.
 Os isômeros das substâncias inscritas nesta tabela em todos os casos em que estes isômeros possam existir com designação química específica, salvo se forem expressamente excluídos.

TABELA II-B

Anfetamina - (±)-2-amino-1-fenilpropano.
 Catina - (+)-treo-2-amino-1-hidroxi-1-fenilpropano.
 Dexanfetamina - (+)-2-amino-1-fenilpropano.
 Fendimetrazina - (+)-3,4-dimetil-2-fenilmorfolina.
 Fenetilina - (mais ou menos)-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-7-{2-[(1-metil-2-feniletil) amino] etil}-1H-purina-2,6-diona.
 Fenmetrazina - 3-metil-2-fenilmorfolina.
 Fentermina - α , α -dimetilfenetilamina.
 Levanfetamina - (-)-2-amino-1-fenilpropano.
 Levometanfetamina - (-)-N-dimetil, α -fenetilamino-3 (O-clorofenil)-2-metil (3H)-4-quinazolinona.
 Metanfetamina - (+)-2-metilamino-1-fenilpropano.
 Metanfetamina, racemato - (±)-2-metilamina-1-fenilpropano.
 Metilfenidato - éster metílico do ácido 2 fenil-2-(2-piperidil) acético.
 Tetraidrocannabinol - os seguintes isômeros: Δ 6a (10a), Δ 6a (7), Δ 7, Δ 8, Δ 9, Δ 10, Δ (11).
 Zipeprol - α -(α -metoxibenzil)-4-(β -metoxifenetil)-1-piperazineetanol.²¹

Os derivados e sais das substâncias inscritas nesta tabela, sempre que a sua existência seja possível, assim como todos os preparados em que estas substâncias estejam associadas a outros compostos, qualquer que seja a acção destes.

TABELA II-C

Amobarbital - ácido 5-etil-5-(3-metilbutil) barbitúrico.

Buprenorfina - 21-ciclopropil-7 α [(s) 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetra-hidrooripavina.

Butalbital - ácido 5-alil-5-isobarbitúrico.

Ciclobarbital - ácido 5-(1-ciclo-hexeno-1-il)-5-etilbarbitúrico.

Flunitrazepam - 5-(2-fluorofenil)-1,3-di-hidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.²²

Glutetamida - 2-etil-2-fenilglutarimida.

Mecloqualona - 3-(O-clorofenil)-2-metil-4(3H)-quinazolinona.

Metaqualona - 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona.

Pentazocina - 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzocina-8-ol.

Pentobarbital - ácido 5-etil-5-(1-metilbutil) barbitúrico.

Secobarbital - ácido 5-alil-5-(1-metilbutil) barbitúrico.

4-metilanfetamina.²³

Os sais das substâncias indicadas nesta tabela, sempre que a existência de tais sais seja possível.

TABELA III

1 - Preparações que, pela sua composição quantitativa e embora derivadas de estupefacientes, não apresentam grande risco de uso e abuso.

2 - Preparações de acetildiidrocodeína, codeína, diidrocodeína, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina e norcodeína, quando misturadas com um ou vários outros ingredientes e a quantidade de narcótico não exceda 100 mg por unidade de administração e a concentração nas preparações farmacêuticas em forma não dividida não exceda 2,5%.

3 - Preparações de cocaína contendo no máximo 0,1% de cocaína, calculada em cocaína base, e preparações de ópio ou morfina que contenham no máximo 0,2% de morfina, calculada em morfina base anidra, quando em qualquer delas existam um ou vários ingredientes, activos ou inertes, de modo que a cocaína e o ópio ou morfina não possam ser facilmente recuperados ou não estejam em preparações que constituam perigo para a saúde.

4 - Preparações de difenoxina contendo em unidade de administração no máximo 0,5 mg de difenoxina, calculada na forma base, e uma quantidade de sulfato de atropina equivalente pelo menos a 5% da dose de difenoxina.

5 - Preparações de difenoxilato contendo em unidade de administração no máximo 2,5 mg de difenoxilato, calculado na forma base, e uma quantidade de sulfato de atropina equivalente pelo menos a 1% de difenoxilato.

6 - Pó de ipecacuanha e ópio com a seguinte composição: 10% de ópio em pó; 10% de raiz de ipecacuanha em pó; 80% de qualquer pó inerte não contendo droga controlada.

7 - Preparações de propiramo contendo no máximo 100 mg de propiramo por unidade de administração associadas com uma quantidade pelo menos igual de metilcelulose.

8 - Preparações administráveis por via oral que não contenham mais de 135 mg de sais de dextropropoxifeno base por unidade de administração ou que a concentração não exceda 2,5% das preparações em forma não dividida sempre que estas preparações não contenham nenhuma substância sujeita a medidas de controlo da Convenção de 1971 sobre Psicotrópicos.

9 - As preparações que correspondam a qualquer das fórmulas mencionadas nesta tabela e misturas das mesmas preparações com qualquer ingrediente que não faça parte das drogas controladas.

TABELA IV

Alobarbitol - ácido 5,5 dialilbarbitúrico.

Alprazolam - 8-cloro-1-metil-6-fenil-4 H-s-triazol [4,3- α] [1,4] benzodiazepina.

Amfepramona - 2-(dietilamino) propiofenona.

Aminorex - 2-amino-5-fenil-2-oxazolona.²⁴

Barbital - ácido 5,5-dietilbarbitúrico.

Benzefetamina - N-benzil-N, -dimetilfenetilamina.

Bromazepam - 7-bromo-1,3-di-hidro-5-(2-piridinil)-2 H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Brotizolan - 2-bromo-4-(0-clorofenil)-9-metil-6H-tienol[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.²⁵

Butobarbital - ácido 5, butil-5-etilbarbitúrico.

Camazepam - dimetilcarbamato (éster) do 7-cloro-1,3-di-hidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Cetazolam - 11-cloro-8, 12b-di-hidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3] oxazino [3,2-d] [1,4] benzodiazepina-4,7 (6h)-diona.

Clobazam-7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4 (3H, 5H)-diona.

Clobenzorex - (+)-N-(o-clorobenzil)- α -metilfenetilamina.

Clonazepam - 7-nitro-5-(2-clorofenil)-3H-1,4-benzodiazepina-2 (1H)-ona.

Clorazepato - ácido 7-cloro-2,3-di-hidro-2,2-di-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico.

Clordiazepóxido - 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepina-4-óxido.

Clordesmetildiazepan - 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-di-hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Clotiazepam - 5-(2-clorofenil)-7-etil-1,3-di-hidro-1-metil-2H-tieno [2,3-e]-1,4-diazepina-2-ona.

Cloxazolam - 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidrooxazolo [3,2-d] [1,4] benzodiazepina-6 (5H)-ona.

Delorazepam - 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-di-hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Diazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Estazolam - 8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3- α] [1,4] benzodiazepina.

Etclorvinol - etil-2-cloroviniletinil-carbinol.

Etilanfetamina - (\pm)-N-etil- α -metilfeniletilamina.

Etil-loflazepato - 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato de etilo.

Etinamato - carbamato-1-etinilciclo-hexanol.

Fencanfamina - (\pm)-3-N-etilfenil-(2,2,1) biciclo 2-heptanamina.

Fenobarbital - ácido-5-etil-5-fenilbarbitúrico.

Fenproporex - (\pm)-3-(α -metilfenetilamina) propionitrilo.

Fludiazepam - 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-di-hidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Flurazepam - 7-cloro-1-[2-(dietilamino) etil]-5-(2-fluorofenil)-1,3-di-hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Halazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoetil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Haloxazolam - 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidrooxazol [3,2-d] [1,4] benzodiazepina-6 (5H)-ona.

Loprazolam - 6-2(clorofenil)-2,4-di-hidro-2-[4-metil-1-piperazinil] metileno]-8-nitro-1H-imidazo-[1,2-a] [1,4] benzodiazepina-1-ona.

Lorazepam - 7-cloro-5 (2-clorofenil)-1,3-di-hidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Lormetazepam-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-di-hidro-3-hidroxi-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina- 2-ona.

Mazindol - 5-(p-clorofenil)-2,5-di-hidro-3N-imidazol (2,1-a)-isoindol-5-ol.

Medazepam - 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina.

Mefenorex - (\pm)-N-(3-cloropropil)-a-metilfenetilamina.

Meprobamato - dicarbamato-2-metil-2-propil-1,3-propanediol.

Mesocarbe – 3-(α -metilfenetil)-N-(fenilcarbamoil)sid-nona imina.²⁶

Metilfenobarbital - ácido-5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico.

Metiprilona - 3,3-dietil-5-metil-2,4-biperidinediona.

Midazolam - 8-cloro-6-(o-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazol [1,5- α] [1,4] benzodiazepina.

Nimetazepam - 1,3-di-hidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Nitrazepam - 1,3-di-hidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Nordazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-5-fenil-1 (2H)-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Oxazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Oxazolam - 10-cloro-2,3,7,11b-tetra-hidro-2-metil-11b-feniloxazolo [3,2-d] [1,4] benzodiazepina-6 (5H)-ona.

Pemolina - 2-amino-5-fenil-2-oxazolina-4 ona (ou: 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinoma).

Pinazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-5-fenil-1-(2-propinil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Pipradol - 1,1-difenil-2-piperidinometanol.

Pirovalerona - (\pm)-1-(4-metilfenil)-2 (1-pirrolidinil) 1-pentanona.

Prazepam - 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1,3-di-hidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Propil-hexedrina - (\pm)-1-ciclo-hexil-2-metil-aminopropano.

Quazepam-7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-di-hidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Secbutabarbital - ácido secbutil-5-etilbarbitúrico.

SPA, Lefetamina - (-)-1-dimetilamino-1,2-difeniletano.

Temazepam - 7-cloro-1,3-di-hidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Tetrazepam-7-cloro-5-(1-ciclo-hexano-1-il)-1,3-di-hidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Triazolam-8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazol.[4,3- α] [1,4] benzodiazepina.

Vinilbital - ácido 5-(1-metilbutil)-5 vinilbarbitúrico.

zolpidem {N, N, 6-trimetil-2-(ró)-tolilimidazol [1,2-(alfa)] piridina-3-acetamida}.²⁷

Os sais das substâncias indicadas nesta tabela, sempre que a existência de tais sais seja possível.

TABELA V

Ácido lisérgico.
 alfa-fenilacetoacetoneitrilo²⁸
 Efedrina.
 Ergometrina.
 Ergotamina.
 Fenil-1 propanona-2.
 Isosafrole.

3,4 - Metilenodioxifenil - 2 - propanona.

N-ácido acetilantranílico.

Norefedrina.

Piperonal.

Pseudo-efedrina.

Safrole.

Os sais das substâncias inscritas na presente tabela em todos os casos em que a existência desses sais seja possível.

.n ieL alep odaretlA 1º 3/2003, de 15 de Janeiro. O texto original era o seguinte:

Ácido lisérgico.

Efedrina.

Ergometrina.

Ergotamina.

Fenil-1 propanona-2.

Isosafrole.

3,4-Metilenodioxifenil-2-propanona.

N-ácido acetilantranílico.

Piperonal.

Pseudo-efedrina.

Safrole.

Os sais das substâncias inscritas na presente tabela em todos os casos em que a existência desses sais seja possível.

TABELA VI

Acetona.

Ácido antranílico.

Ácido clorídrico.

Ácido fenilacético.

Ácido sulfúrico.

Anidrido acético.

Éter etílico.

Metiletilcetona.

Permanganato de potássio.

Piperidina.

Tolueno.

Os sais das substâncias inscritas na presente tabela em todos os casos em que a existência desses sais seja possível.

Anexo 5. Fotografias da tabela terapêutica, das gavetas e carrinhos de distribuição de medicação individualizada utilizados no Lar da Santa Casa da Misericórdia da Covilhã

LAR DA SANTA CASA DA MISERICÓRDIA DA COVILHÃ

TABELA TERAPÊUTICA

Nome: UTENTE Nº: _____

MEDICAÇÃO	JEJUM	PEQ. ALM.	ALMOÇO	LANCHE	JANTAR	DEITAR	INÍCIO	FIM
Pantoprazol 20mg	1						19-9-15	
Bisoprolol 2,5mg	1						19-9-15	
Aminofilina 225mg		1			1		19-9-15	
Trajenta 5mg			1				19-9-15	
Olanzapina 5mg			1				19-9-15	
Trazodona 150mg						1	22-11-15	
Varfine 5mg seg esquema				X			19-9-15	
Alopurinol 100mg			1				3-12-16	
Alprazolam 0,5						1	29-12-16	
Ramipril 1,25mg		1					1-2-17	
Fluticasona+salmeterol 250/25	2 inal					2 inal	19-9-15	

OBS: AVC em 2008 sem sequelas; portadora de pace-maker; DM 1



Anexo 6. Tabela para cálculo do preço de venda de medicamentos manipulados do FGP

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	forma farmacêutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor		
valor referente à quantidade base				x		=	
valor adicional			x	x		=	
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor			
		x	x1,2			=	
		x	x1,2			=	
		x	x1,2			=	
		x	x1,2			=	
subtotal C							
PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: 1,3 x (A + B + C)							
+ IVA							
D							
dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor				
subtotal E							
PREÇO FINAL: D + E							
Operador _____				Supervisor _____			

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

**Anexo 7. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos
(Portaria n.º 981/98, de 8 de junho)**

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 8. Registo de medicamentos derivados de plasma
(Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro)

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.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS) _____ Apor etiqueta autocolante citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas	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 9. Protocolos prescritos e que passaram pelo Setor de Farmacotecnia entre 26/04/2017 e 05/05/2017

Tabela 1 Protocolos de Quimioterapia

Serviço	Patologia	Protocolo	Fármacos	Cálculo da Dose	Periodicidade	Pré-Medicação
Quimioterapia	Carcinoma do Colon Metastazada	Degramont	Levofolinat o Dissódico	100 mg/m ²	14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Ondansetrom 8mg
			5-FU	400 mg/m ²		
			5-FU	1200 mg/m ² /42h		
		Bevacizumab + FOLFIRI	Bevacizuma b	5 mg/kg	14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg
			Irinotecan o	180 mg/m ²		
			Levofolinato Dissódico	200 mg/m ²		
			5-FU	400 mg/m ²		
			5-FU	2400 mg/m ²		
			Oxaliplati na	85 mg/m ²		
		FOLFOX 6	Levofolinato dissódico	200 mg/m ²	14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8mg
			5-FU	400 mg/m ²		
			5-FU	2400 mg/m ²		
5-FU	400 mg/m ²					

Pneumologia - Quimioterapia			
Adenocarcinoma do Pulmão	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão/ Adenocarcinoma do Pulmão - Estadio IV	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	
Carboplatina/ Vinorelbina Oral	Pemetrexedo/ Carboplatina	Vinorelbina oral	FOLFIRI
Vinorelbina	Carboplatina	Vinorelbina	5-FU
60 mg/m ²	5 AUC	60 mg/m ²	2400 mg/m ²
			5-FU
			400 mg/m ²
			200 mg/m ²
			180 mg/m ²
			2400 mg/m ²
21 dias	21 dias	21 dias	14 dias
<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 10 mg Ondansetrom 8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Lorazepam 1 mg Atropina 0,3 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetrom 8mg

Hematologia - Quimioterapia		Medicina Paliativa	
Mieloma Múltiplo, Sem Menção de Remissão		Neoplasia da Mama Metastizada	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células
VMP (1x/semana)	CYBORD	Transtuzumab	Carboplatina/ Vinorelbina Oral
Melfalan _o	Bortezomi _b	Transtuzumab	Vinorelbina
9 mg/m ²	1,3 mg/m ²	8 mg/Kg	60 mg/m ²
	Ciclofosfamid _a		5 AUC
	1,3 mg/m ²		4 mg/m ²
42 dias	Bortezomi _b	3 em 3 semanas	28 dias
	28 dias		21 dias
		<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetrom 8 mg • Ranitidina 50 mg • Hidroxizina 50 mg • Dexametasona 10 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 10 mg • Ondansetrom 8 mg

Anexo 10. Ficha de Notificação para utilizadores de Dispositivos Médicos - Sistema Nacional De Vigilância De Dispositivos Médicos

<p>SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Parque de Saúde de Lisboa Av. do Brasil, 53, Pav. Tomé Pires 1749-004 LISBOA Telef.: 21 798 71 45 Fax.: 211 117 559 E-mail: dyps@infarmed.pt</p>

<p>FICHA DE NOTIFICAÇÃO PARA UTILIZADORES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS <i>(Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes)</i></p>

A - NOTIFICADOR	
a) Nome:	
b) Profissão	
c) Morada	
d) Telef.:	
e) Fax:	
f) E-mail:	@
g) Data de envio da notificação	/ / (dd/mm/aa)
h) Assinatura	

B – DISPOSITIVO MÉDICO SUSPEITO	
i) Nome comercial	
j) Tipo: (ex.: compressa, seringa)	
k) Modelo	
l) N.º série ou lote	
m) Fabricante	
n) Distribuidor	
o) Código CDM	

C – INFORMAÇÃO SOBRE O DOENTE	
p) Identificação	(iniciais do nome)
q) Data de nascimento	/ / (dd/mm/aa)
r) Sexo	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>

D – INCIDENTE	
<i>s) Data em que ocorreu</i>	/ / (dd/mm/aa)
<i>t) Local onde ocorreu o incidente</i>	
<i>u) Descrição</i>	
<i>v) Consequências para o doente</i>	Morte <input type="checkbox"/> Pôs a vida em risco <input type="checkbox"/> Motivou/prolongou hospitalização <input type="checkbox"/> Motivou lesão ou incapacidade importante <input type="checkbox"/> Necessitou de intervenção para evitar lesão ou incapacidade importante <input type="checkbox"/> Outra
<i>w) Evolução do doente</i>	Cura sem sequelas <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Outra
<i>x) Teve conhecimento de incidentes similares?</i>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quais?
<i>y) Conservou o dispositivo?</i>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, já o devolveu ao fabricante <input type="checkbox"/> Ainda Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sim
<i>z) Autoriza que se dê conhecimento desta informação ao Fabricante/Distribuidor?</i>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Pessoa de contacto Já foi dado conhecimento? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

E - COMENTÁRIOS OU DADOS ADICIONAIS

Anexo 11. Bolsas de Nutrição Parentéricas disponíveis no CHCB

NUTRIÇÃO PARENTÉRICA		
Nome Comercial da Bolsa	Constituição e Volume	Veia de Administração
Nutriflex Lipid Peri	A.A. 6g/L N + Glucose 64 g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos (1250 mL)	Periférica
Nutriflex Omega S	A.A. 8g/L N + Glucose 144 g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos (1250 mL)	Central
Nutriflex ómega S	A.A. 8g/L N + Glucose 144 g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos (1875 mL)	Central
Smofkabien Central	A.A. 8g/L N + Glucose 127 g/L + Lípidos 38g/L + Eletrólitos (1477 mL)	Central

Anexo 12. Publicações e Posters

O presente trabalho foi apresentado no XXII Congresso Español de Toxicología y Iberoamericano que decorreu nos dias 28 - 30 de junho de 2017 em Valencia (Espanha):

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE ANTICONVULSIVANTES MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DISPOSITIVOS DE DRIED SALIVA SPOTS.

Carvalho J, Rosado T, Barroso M, Gallardo E.

Este trabalho encontra-se publicado na revista: Revista de Toxicología 2017; 34 (1): 59 (ISSN: 0212-7113).

XXII Congreso Español de Toxicología y VI Iberoamericano
Anómica)

La especiación de arsénico mediante el empleo de la técnica de HPLC-ICP/MS aplicado al análisis de muestras de orina constituye un método robusto, sensible, selectivo y relativamente rápido de cuantificación, evaluación del foco de exposición de un paciente y rastreo hasta un origen medioambiental^[1], ocupacional^[2] o dietético. Nuestro grupo de investigación está desarrollando una nueva metodología de especiación de arsénico en orina basada en HPLC-ICP/MS que utiliza una fase móvil a base de (acetato amónico). Las ventajas conocidas estriban en su menor potencial nocivo de cara a la sustitución de fungibles y a una estabilidad de la señal adecuada.

Palabras clave: Especiación de arsénico, HPLC-ICP/MS, acetato amónico

Referencias: [1] Allan H. Smith, Elena O. Lingas & Mahfuzar Rahman, "Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency", Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78(9); [2] Wasson SJ, Linak WP, Gullet BK, King CJ, Touati A, Huggins FE, Chen Y, Shah N, Huffman GP, *Environ Sci Technol*, 2005, 39:8865-76

Agradecimientos: Este trabajo se ha financiado con cargo al proyecto de investigación concedidos por MICINN (proyecto CTM2014-56668-R)

P-TC06- MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE ANTICONVULSIVANTES MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DISPOSITIVOS DE DRIED SALIVA SPOTS

Carvalho J¹, Rosado T^{1,2}, Barroso M¹, Gallardo E^{1,2}

¹Universidade da Beira Interior, Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), Covilhã, Portugal; ²Universidade da Beira Interior, Laboratório de Farmaco-Toxicologia, Ubimedical, Covilhã, Portugal; ³Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Lisboa, Portugal

El objetivo del presente trabajo fue el desarrollo y validación de un método analítico para la determinación de fenitoina, fenobarbital, carbamazepina y su metabolito activo por cromatografía líquida acoplada a un detector de diodos. La correlación de los niveles sanguíneos y en saliva de estos compuestos fue comprobada en estudios anteriores, por lo que la matriz de saliva constituye una excelente matriz para la monitorización no invasiva de estos fármacos. Como técnica de preparación de muestra se optó por adaptar los dispositivos de manchas de sangre seca a muestras de saliva, resultando los *dried saliva spot* (DSS). El procedimiento de extracción previamente optimizado resultó en la aplicación de 50 µL de saliva sobre papel de filtro WhatmanTM 903 *protein saver*, que se dejó secar durante 1 hora. La extracción se realizó con 1 mL de metanol acidificado (pH=5) y agitación durante 5 minutos. Posteriormente la muestra fue centrifugada durante 15 min a 3500 rpm. El sobrenadante obtenido se evaporó y se reconstituyó con 80 µL de fase móvil. Para realizar la separación fue utilizada una columna Rapid Resolution HT de 46x150mmx1,8 µm y como fase móvil una mezcla de 35% de acetonitrilo y 65% de agua: metanol: trietilamina (73,2-26,5-0,3 v/v/v) en modo isocrático a un flujo de 0,5 mL/min, T=35°C y longitud de onda 215nm. El método fue validado según criterios internacionales en todos los parámetros obteniendo linealidad entre 0,1-10 µg/mL. Este es el primer método que aplica los DSS para la determinación de fármacos antiepilépticos, mostrando buenas perspectivas para el uso en la rutina de laboratorio, siendo un método rápido y fácil de aplicar, además de las ventajas inherentes a la propia muestra de saliva.

Palabras clave: antiepilépticos, DSS, HPLC-DAD.

Agradecimientos: Fundos FEDER, Programa Operacional POCL - COMPETE 2020 - (Project No. 007491) y FCT (Proyecto UID/Multi/00709).

P-TC07- PERFIL DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIA: COMPARACIÓN DEL INTERIOR Y LITORAL DE PORTUGAL.

Salgueiro A¹, Borrego C¹, Rosado T^{1,2}, Araujo ARTS^{3,4}, Gallardo E^{1,2}

¹Universidade da Beira Interior, Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), Covilhã, Portugal; ²Universidade da Beira Interior, Laboratório de Farmaco-Toxicologia, Ubimedical, Covilhã, Portugal; ³Instituto Politécnico da Guarda (IPG), Escola Superior de Saúde, Guarda, Portugal; ⁴Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do IPG (UDI/DPG), Guarda, Portugal

El presente estudio se destina a describir el perfil de intoxicaciones clínicas en individuos mayores de 18 años que en el momento de la entrada en la sala de emergencias fueron clasificados como posible intoxicación (sobredosis o envenenamiento) a través del sistema de triage de Manchester. Con este fin, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, que se incluyó episodios de urgencia (EUs) de la Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Hospital Amato Lusitano (HAL) e del Centro Hospitalar do Baixo Vouga en Aveiro (CHBV) durante el año 2015. Fueron recogidos y analizados parámetros relacionados con edad, sexo, evolución clínica, franja horaria de máxima frecuentación, tipo de tóxico, etiología, vía de entrada, antecedentes toxicológicos, mortalidad, tiempo de permanencia en el hospital y tratamiento. No existe una tendencia relativamente al número de intoxicaciones sino que esta acompaña al número de habitantes. En el HAL se verificaron 0,22% EUs y en el CHBV el porcentaje fue de 0,48%. Esta tendencia coincide con la información ofrecida por el Centro Nacional de Información sobre Venenos (CIAV, INEM) para el mismo año (0,32%). Las intoxicaciones por alcohol fueron la principal causa de los EUs en el CHBV (64,6%) seguida por las medicamentosas (22,5%). En el caso del HAL, las intoxicaciones por medicamentos fueron las principales (58,0%) seguida por las sustancias de abuso (16,8%), de entre las cuales el alcohol fue responsable en el 10,9% de estos EUs. Los ansiolíticos fueron el grupo fármaco-terapéutico con mayor prevalencia en ambos hospitales (42%). Cuanto a las drogas de abuso, en 48% de los casos no fue posible identificar el agente en causa.

Palabras clave: intoxicaciones agudas, perfil, servicios de urgencia, Portugal.

Agradecimientos: Fundos FEDER, Programa Operacional POCL - COMPETE 2020 - (Project No. 007491) y FCT (Proyecto UID/Multi/00709).

P-TC08- GENOTOXICIDAD DE MATERIALES ORTODÓNCICOS: REVISIÓN Y PROPUESTAS DE FUTURO

Martin-Cameán A¹, Jos A², Cameán AM²

¹ Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla; ² Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.

La liberación de iones metálicos durante los tratamientos de ortodoncia es de relevancia en la evaluación de la seguridad de los mismos, especialmente en el caso de elementos como Ni, Cr, los cuales están asociados con efectos diversos, entre los que cabe incluir hipersensibilidad, efectos citotóxicos y genotóxicos. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de los diferentes