



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Perceção e aplicação do novo paradigma  
*Quality by Design*  
na Indústria Farmacêutica em Portugal**

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

**Ana Catarina Cadavez Pilão Garcia**

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

Orientadora: Prof. Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Coorientadora: Prof. Doutora Paula Odete Fernandes

**Covilhã, setembro de 2014**



*“Character cannot be developed in ease and quiet. Only through experience of trial and suffering can the soul be strengthened, ambition inspired, and success achieved”*

Helen Keller



# Dedicatória

Este trabalho é dedicado aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós, que nunca abdicaram de mim nos tempos mais difíceis.

Aos meus tios e aos meus primos pela força e apoio nesta batalha.

Ao meu afilhado.

Aos meus tios, que mesmo não estando presentes, estarão certamente orgulhosos de mim.



# Agradecimentos

Findos estes 5 anos de Ciências Farmacêuticas, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que me acompanharam nesta árdua caminhada.

Em primeiro lugar gostaria de deixar umas palavras de apreço para com a minha orientadora, Prof. Doutora Adriana Santos, pela sua luta incansável neste projeto. Pelas palavras de motivação e pela orientação assertiva constantes. Obrigada por não ter duvidado de mim e por me ter mantido no rumo correto. Levo os seus ensinamentos para a vida.

À minha coorientadora, Prof. Doutora Paula Odete Fernandes, pela disponibilidade total e prontidão em me auxiliar na análise deste estudo. Pelas dúvidas intermináveis. Sei que o fez com todo o gosto e carinho e por isso lhe agradeço todo o tempo que dispensou comigo.

Um agradecimento especial ao painel de peritos que reviu o questionário realizado no âmbito deste projeto: à Doutora Cláudia Silva, Diretora de Investigação na Bluepharma; ao Doutor Bruno Gago, docente convidado e Vice-Diretor do Programa *Pharmaceutical Medicine*, ambos na Universidade de Aveiro e a Paula Correia, profissional dos Assuntos Regulamentares.

Um agradecimento saudososo à Dra. Almerinda Alves e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, que me iniciaram na vida profissional farmacêutica. Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos, pela boa vontade e pela integração.

Não poderia deixar de agradecer à equipa da melhor farmácia comunitária de sempre. Obrigada à Dra. Isabel Serra, ao Dr. Frederico Rocha, à Dra. Carla Vieira, à Dra. Cristiana Pires, à Olívia Gomes e à Cristina Tomé pelos valores e amizade transmitidos. O meu futuro profissional irá certamente pautar-se pela ética transmitida por vós.

Aos meus companheiros de curso e amigos do coração: Daniela Figueiredo, Sara Mendes, João Santos e Tiago Cassapo. Obrigada por tudo. Pelo apoio e companheirismo. Sem vós, tudo teria sido mais difícil e a Covilhã não teria tido tanto encanto.

À minha “irmã”, Ana Isabel Pires, que me acompanha desde pequena e que lutou esta batalha comigo. Quis o destino que nos voltássemos a cruzar.

Por último quero agradecer ao Hélder por estar lá sempre para mim, nos bons e nos maus momentos. Obrigada por nunca teres duvidado das minhas capacidades e por me teres motivado constantemente. Estou grata por teres sido o meu suporte.



# Resumo

O presente relatório, para obtenção do grau de mestre, é composto por três capítulos distintos: o Capítulo I refere-se à componente de investigação, o Capítulo II à vertente de Farmácia Hospitalar e o Capítulo III à vertente de Farmácia Comunitária.

Do Capítulo I consta a investigação desenvolvida no âmbito do novo paradigma *Quality by Design* (QbD). Este conceito declara que, por forma a garantir a qualidade pré-definida do produto, melhorar a qualidade da performance da manufatura e garantir a satisfação das necessidades dos consumidores, todos os processos inerentes terão de ser totalmente compreendidos. As *guidelines* da ICH Q8, Q9, Q10 e mais recentemente Q11, providenciam uma base sólida para melhor compreensão deste paradigma.

Foi objetivo deste estudo determinar o grau de perceção da indústria farmacêutica em Portugal acerca da utilidade de uma estratégia de desenvolvimento, otimização da produção e controlo/gestão da qualidade seguindo o conceito QbD, o seu grau de implementação e as dificuldades sentidas pelas empresas. Para tal, foi aplicado um inquérito, no período de 16/12/2013 a 1/06/2014 a uma população de 27 indústrias farmacêuticas, obtendo-se resposta de 12.

Constatou-se que apenas uma indústria não implementou o conceito, embora todas elas o conhecessem. Das 11 que o implementaram, 4 (36,4%) começaram a usar as suas ferramentas antes da sua recomendação para adoção no anexo à *guideline* ICH Q8 (antes de 2008). Todas as indústrias já se encontram no grau de implementação médio, testando algumas ferramentas próprias do conceito (63,11%) ou no grau alto, usando-as de forma sistemática e contínua (36,4%). Quanto à perceção da importância do QbD em termos de recursos humanos e orçamento atribuídos, 7 (63,7%) empresas classificaram-na como importante ou muito importante e 4 (36,4%) como pouco importante. Ficou ainda estatisticamente comprovado que o QbD tem importância nas indústrias que fazem I&D ( $p\text{-value}=0,024$  assumindo um nível de significância de 5%).

Os métodos de avaliação e gestão do risco na qualidade foram as ferramentas do QbD mais usadas (27%). O âmbito de utilização/implementação do QbD mais frequente foi em melhorias de processo com submissão de alguns pedidos de “alteração aos termos de AIM” e no desenvolvimento/melhorias de métodos analíticos de controlo de qualidade (ambos com 28%). O setor das indústrias mais influenciado pelo QbD foi o da gestão da qualidade (27,5%). O benefício mais vezes referido com o QbD foi o de maior robustez na qualidade do produto final, com diminuição dos riscos de “não-conformidade” e custos associados (32,1%). A maior

desvantagem referida pelas empresas foi a impossibilidade/dificuldade de alocação de tempo e pessoal qualificado (42,9%).

Em suma, as indústrias farmacêuticas em Portugal estão a par do novo paradigma, cujos procedimentos regulamentares são focados na harmonização e melhoria global da manufatura, mas ainda desejam dominar melhor o “*know-how*” e *skills* subjacentes ao QbD. Não são só as agências reguladoras e os peritos desta área que deverão cooperar e fomentar a implementação deste novo paradigma. Torna-se também essencial que a academia acompanhe esta evolução e que comece a dotar os estudantes de Ciências Farmacêuticas das competências necessárias para utilização dos conceitos e ferramentas do QbD.

O Capítulo II relata o estágio em Farmácia Hospitalar realizado entre 3 de fevereiro e 28 de março de 2014, nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (Vila Real), sob orientação da Dra. Almerinda Alves. Para além da descrição da organização, funcionamento e das funções desempenhadas na farmácia, são também abordadas as experiências e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, essenciais para um bom desempenho farmacêutico a nível hospitalar.

No Capítulo III é descrito o estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Vale D’Álvaro (Bragança). Este decorreu sob a orientação da Dra. Isabel Carolina Serra, durante o período de 31 de março a 20 de junho de 2014. Sendo a farmácia comunitária a face mais visível do trabalho dum farmacêutico, as aprendizagens, competências e autonomia adquiridas foram essenciais para o meu futuro profissional. Pretende-se com este capítulo descrever a organização, o funcionamento e as atividades desenvolvidas ao abrigo deste estágio.

## Palavras-chave

*Quality by Design*, indústria farmacêutica, Portugal, questionário, Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária

# Abstract

This report consists of three separate chapters: Chapter I refers to the research component, Chapter II to the component of Hospital Pharmacy and Chapter III to the component of Community Pharmacy.

Chapter I describes the research developed within the new paradigm *Quality by Design* (QbD). This concept states that in order to ensure predefined product quality, improve manufacturing quality performance and serve customers' needs, one must fully understand the processes behind it. ICH's guidelines Q8, Q9 and Q10, and more recently Q11, provide a solid foundation for better understanding and applying this new paradigm.

The aim of this study was to assess the Portuguese pharmaceutical companies' perception about the usefulness of a strategy of development, production optimization and control/quality management according to the QbD concept, its level of implementation and the difficulties felt by those companies. A survey was applied between 16/12/2013 and 1/06/2014 to a population of 27 pharmaceutical companies, 12 of which answered it.

It was found that only one industry has not yet implemented the concept, although all of them knew it. Of the 11 who implemented it, 4 (36,4%) began using its tools before their recommendation for adoption in the annex to guideline ICH Q8 (before 2008). All of the industries were already on the medium degree of implementation, testing some tools of this concept (63,11%) or high degree of implementation, using them in a systematic and continuous way (36,4%). Regarding the perception of QbD's importance in terms of allocated human resources and budget, 7 (63,7%) classified it as important or very important and 4 (36,4%) as somewhat important. It was statistically proven that QbD was considered of greater importance among the industries having R&D activities ( $p$ -value=0,024, assuming a significance level of 5%).

The industries' most used QbD tool was "Quality Risk Assessment and Quality Risk Management" (27%). The most frequently pointed scopes of use and implementation of QbD were "the development and improvement of analytical methods for quality control" and "process improvements" (both with 28%). Quality management (27,5%) was the most relevant industry sector under QbD's influence. The greatest benefit achieved by QbD was "greater robustness in the final product quality and reduction of the risks of non-compliance and costs". The main obstacle towards QbD's implementation was "inability/difficulty of allocating time and qualified staff" (42,9%).

Summarily, Portuguese industries are aware of this new paradigm, whose regulatory procedures are focused on global harmonization and improvement of manufacturing. However, those industries still feel the need to better learn the “know how” and master the skills underlying QbD. Regulatory agencies and experts of this field should cooperate and foment the implementation of this new paradigm. It is also essential that the Portuguese academy keeps pace with this evolution and begins to equip Pharmaceutical Sciences’ students of the skills needed to use the concepts and tools of QbD.

Chapter II reports the traineeship in Hospital Pharmacy conducted between February 3<sup>rd</sup> and March 28<sup>th</sup> of 2014, in the Tras-os-Montes and Alto Douro Hospital Centre (Vila Real), under the guidance of Dra. Almerinda Alves. Besides the description of the organization, operation and duties performed in the pharmacy, the experiences and knowledge acquired over this stage (which are essential for a good performance in a hospital level) are also addressed.

Chapter III describes the traineeship in Community Pharmacy that took place in Vale D’Álvaro Pharmacy (Bragança), conducted under guidance of Dra. Isabel Carolina Serra. It occurred between March 31<sup>th</sup> and June 20<sup>th</sup> in 2014. The acquired autonomy, skills and knowledge gained in this internship are essential to my professional future, since the community pharmacy is the most visible face of the work of a pharmacy. The aim of this chapter is to describe the organization, the functioning and the activities developed under this stage.

## Keywords

Quality by Design, pharmaceutical industry, Portugal, survey, Hospital Pharmacy, Community Pharmacy.

# Índice

## Capítulo I - Perceção e aplicação do novo paradigma *Quality by Design* na Indústria

|  |    |
|--|----|
| Farmacêutica em Portugal .....   | 1  |
| 1.Introdução .....   | 1  |
| 1.1. Estado da Manufatura Atual <i>versus</i> Estado da Manufatura Desejado.....             | 1  |
| 1.2. Significado do Conceito <i>Quality by Design</i> .....                                  | 3  |
| 1.3. Contextualização Regulamentar .....   | 4  |
| 1.4. Desenvolvimento Farmacêutico segundo a abordagem do <i>QbD</i> .....                    | 5  |
| 1.4.1. Elementos do <i>QbD</i> farmacêutico .....  | 5  |
| 1.4.1.1. <i>Quality Target Product Profile</i> (QTPP) .....                                  | 6  |
| 1.4.1.2. <i>Critical Quality Attributes</i> (CQAs) .....                                     | 6  |
| 1.4.1.3. <i>Design Space</i> (DS) .....  | 7  |
| 1.4.1.4. <i>Control Strategy</i> (CS).....   | 7  |
| 1.4.2. Ferramentas Facilitadoras do <i>QbD</i> farmacêutico.....                             | 7  |
| 1.4.2.1. Gestão do Conhecimento .....  | 7  |
| 1.4.2.2. Gestão de Riscos na Qualidade .....   | 8  |
| 1.4.2.3. <i>Design of Experiments</i> (DoE) .....  | 8  |
| 1.4.2.4. <i>Process Analytical Technology</i> (PAT) .....                                    | 9  |
| 1.5. Validação do Processo e Submissão do CTD em contexto de <i>QbD</i> .....                | 9  |
| 1.6. Monitorização do Processo, Gestão do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua ..... | 10 |
| 1.7. Vantagens do <i>QbD</i> e Dificuldades na sua Adoção .....                              | 10 |
| 1.7.1. Vantagens.....  | 10 |
| 1.7.2. Dificuldades .....  | 11 |
| 2.Objetivos.....   | 12 |
| 3.Metodologia e Métodos .....  | 12 |
| 3.1. Objeto de Estudo e Seleção da Amostra.....  | 12 |
| 3.2. Instrumento Utilizado.....  | 12 |
| 3.3. Análise Estatística de Dados .....  | 13 |
| 4.Resultados Obtidos e sua Discussão .....   | 14 |
| 4.1. Informações Gerais Relativas às Empresas .....  | 14 |
| 4.2. Aplicação do Conceito <i>Quality by Design</i> .....                                    | 17 |
| 5.Limitações do Estudo .....   | 29 |
| 6.Conclusões e Perspetivas Futuras .....   | 30 |
| 7.Bibliografia .....   | 31 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E. (Vila Real)</b> ..... | 35 |
| 1.Introdução .....  | 35 |
| 2.Serviços Farmacêuticos do CHTMAD .....  | 35 |
| 2.1. Localização .....  | 35 |
| 2.2. Horário de Funcionamento.....  | 36 |
| 2.3. Gestão dos Recursos Humanos .....  | 36 |
| 2.4. Espaço Físico .....  | 36 |
| 3.Qualidade.....  | 36 |
| 3.1. Gestão de Infraestruturas.....   | 37 |
| 3.2. Registo e Análise de Erros de Medicação.....   | 37 |
| 4.Aprovisionamento .....  | 38 |
| 4.1. Gestão das Existências e das Finanças.....   | 38 |
| 4.2. Critérios de Aquisição .....   | 38 |
| 5.Receção e Conferência de Encomendas.....  | 40 |
| 6.Armazenamento .....   | 41 |
| 6.1. Armazenamento Geral.....   | 42 |
| 6.2. Armazenamento Especial .....   | 43 |
| 7.Distribuição.....   | 43 |
| 7.1. Distribuição Clássica ou Tradicional.....  | 44 |
| 7.2. Distribuição Individual em Dose Unitária.....  | 44 |
| 7.3. Distribuição de Medicamentos por Reposição de Stocks Nivelados .....   | 46 |
| 7.4. Distribuição de Medicamentos em Regime Ambulatório.....  | 48 |
| 7.5. Distribuição Individualizada e Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial .....   | 51 |
| 7.5.1. Hemoderivados .....  | 51 |
| 7.5.2. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas.....  | 52 |
| 7.5.3. Fatores Estimulantes da Hematopoiese .....   | 53 |
| 7.5.4. Medicamentos Extra-Formulário e Utilização “Off-label” .....   | 53 |
| 8.Farmacotecnia .....   | 54 |
| 8.1. Reembalagem e Rotulagem.....   | 54 |
| 9.Farmacovigilância .....   | 55 |
| 10.Informação sobre Medicamentos e outros Produtos Farmacêuticos .....  | 56 |
| 11.Ensaio Clínicos .....  | 56 |
| 12.Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos - UCPC.....   | 58 |
| 12.1. Introdução .....  | 58 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 12.2.   | Espaço Físico e Equipamento .....                                   | 59 |
| 12.3.   | Circuito Integrado de Citostáticos .....                            | 59 |
| 12.3.1. | Gestão de Stocks .....  | 59 |
| 12.3.2. | Receção, Armazenamento e Gestão de Lotes e Prazos de Validade ..... | 60 |
| 12.3.3. | Receção das Prescrições e Validação Farmacêutica .....              | 60 |
| 12.3.4. | Preparação de Citostáticos .....                                    | 61 |
| 12.3.5. | Transporte das Preparações de Citostáticos .....                    | 63 |
| 12.3.6. | Devoluções/Inutilizações de Citostáticos .....                      | 63 |
| 12.4.   | Conclusão .....   | 64 |
| 13.     | Considerações Finais .....  | 64 |
| 14.     | Bibliografia .....  | 65 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Vale D'Álvaro (Bragança) .....</b> | <b>69</b> |
| 1.Introdução .....   | 69        |
| 2.Organização da Farmácia Vale D'Álvaro.....   | 69        |
| 2.1. Localização e População Abrangida .....   | 69        |
| 2.2. Horário de Funcionamento.....   | 70        |
| 2.3. Recursos Humanos.....   | 70        |
| 2.4. Espaço Físico e Funcional .....   | 71        |
| 2.4.1. Caracterização do Espaço Físico Exterior .....  | 71        |
| 2.4.2. Caracterização do Espaço Físico Interior .....  | 72        |
| 3.Sistema Informático.....   | 75        |
| 4.Fontes de Informação.....  | 76        |
| 5.Gestão da Farmácia .....   | 77        |
| 5.1. Gestão de Stocks e Aprovisionamento .....   | 77        |
| 5.1.1. Seleção de Fornecedores .....   | 78        |
| 5.1.2. Realização das Encomendas .....   | 79        |
| 5.1.4. Armazenamento .....   | 81        |
| 5.1.5. Controlo dos Prazos de Validade .....   | 82        |
| 5.1.6. Reclamações e Devoluções .....  | 82        |
| 6.Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....  | 83        |
| 7.Dispensa de Medicamentos .....   | 84        |
| 7.1. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....   | 84        |
| 7.2. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....  | 84        |
| 7.2.1. Prescrição Médica e Validação.....  | 85        |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 7.2.2.  | Dispensa de MSRM.....   | 86  |
| 7.3.    | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial .....                   | 87  |
| 7.4.    | Regimes de Comparticipação.....   | 88  |
| 7.5.    | Vendas a Crédito e Suspensas .....                                      | 88  |
| 8.      | Automedicação e Indicação Farmacêutica.....                             | 89  |
| 9.      | Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....             | 90  |
| 9.1.    | Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....                     | 90  |
| 9.2.    | Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....                      | 91  |
| 9.3.    | Produtos Dietéticos Infantis .....                                      | 91  |
| 9.4.    | Produtos Fitoterápicos e Suplementos Nutricionais .....                 | 92  |
| 9.5.    | Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário .....                        | 93  |
| 9.6.    | Dispositivos Médicos .....  | 94  |
| 10.     | Outros Serviços Prestados na Farmácia Vale D'Álvaro .....               | 94  |
| 10.1.   | Determinação dos Parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos .....            | 95  |
| 10.1.1. | Medição da Pressão Arterial.....  | 95  |
| 10.1.2. | Medição da Glicémia e do Colesterol Total .....                         | 95  |
| 10.2.   | Administração de Vacinas e Injetáveis .....                             | 96  |
| 10.3.   | Distribuição Domiciliária de Medicamentos.....                          | 96  |
| 10.4.   | Consultas de Podologia e Audiologia.....                                | 97  |
| 10.5.   | Programa VALORMED.....  | 97  |
| 11.     | Preparação de Medicamentos .....  | 97  |
| 12.     | Contabilidade e Gestão - Processamento de Receituário e Faturação ..... | 99  |
| 12.1.   | Fim do Dia .....  | 99  |
| 12.2.   | Processamento de Receituário e Conferência.....                         | 99  |
| 12.3.   | Faturação .....   | 100 |
| 12.4.   | Receituário Devolvido .....   | 100 |
| 13.     | Considerações Finais .....  | 101 |
| 14.     | Bibliografia.....   | 101 |

## **Anexos**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Anexo I</b> - Abordagem tradicional ao desenvolvimento farmacêutico vs. abordagem melhorada pelo QbD (1) .....   | 105 |
| <b>Anexo II</b> - Listagem de “entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias ativas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos” ..... | 106 |
| <b>Anexo III</b> - Questionário sobre o QbD aplicado às indústrias.....   | 112 |
| <b>Anexo IV</b> - Poster apresentado no <i>IX Annual CICS Symposium 2014</i> .....  | 116 |
| <b>Anexo V</b> - Planta dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD e descrição das várias áreas .....   | 117 |
| <b>Anexo VI</b> - Justificação Extra-Formulário .....   | 121 |
| <b>Anexo VII</b> - Notificação de Reação Adversa.....   | 122 |
| <b>Anexo VIII</b> - Pedido de Informação .....  | 124 |
| <b>Anexo IX</b> - Modos de atuação no controlo da pressão, da temperatura e da humidade relativa, no controlo microbiológico e em casos de derrame de citostáticos .....  | 126 |
| <b>Anexo X</b> - Prescrição médica de quimioterapia .....   | 128 |
| <b>Anexo XI</b> - Rótulo de preparação de citostáticos .....  | 129 |
| <b>Anexo XII</b> - Notificação de acidentes com citostáticos .....  | 130 |
| <b>Anexo XIII</b> - Registo de inutilizações à UCPC .....   | 131 |
| <b>Anexo XIV</b> - Itens constantes em fatura ou guia de remessa .....  | 132 |
| <b>Anexo XV</b> - Artigo n.º 114 do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto .....  | 134 |
| <b>Anexo XVI</b> - Lista de situações passíveis de automedicação. Adaptado do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho .....   | 135 |
| <b>Anexo XVII</b> - Elementos constantes da receita médica, segundo as normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. v.3.0. ....   | 137 |
| <b>Anexo XVIII</b> - Artigo n.º 117 do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto.....  | 137 |
| <b>Anexo XIX</b> - Ofício circular N.º5832/2012 da ANF .....  | 138 |
| <b>Anexo XX</b> - Lista de participações em medicamentos para determinadas patologias, de dispensa exclusiva em farmácia de oficina .....   | 140 |
| <b>Anexo XXI</b> - Ficha de preparação de Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%.....   | 142 |



# Lista de Figuras

## Capítulo I

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Representações gráficas da distribuição da localização segundo a NUT II (A) e o tipo de produção realizado nas empresas (B). H - medicamentos de uso humano; ME - medicamentos experimentais; SA - substâncias ativas. .... | 15 |
| <b>Figura 2</b> - Representação gráfica do número de observações por cada tipo de produto e forma farmacêutica produzida nas empresas. ....   | 15 |
| <b>Figura 3</b> - Fundação da empresa (distribuição por décadas). ....  | 16 |
| <b>Figura 4</b> - Representação gráfica das empresas inquiridas: A- multinacionalidade, B- realização de atividades de I&D. ....  | 16 |
| <b>Figura 5</b> - Representação gráfica da percentagem de empresas que iniciariam a implementação do QbD (A) e em que intervalo de tempo (B). ....  | 18 |
| <b>Figura 6</b> - Representação gráfica do n.º de empresas que se encontra em cada grau de implementação das <i>guidelines</i> . ....   | 20 |
| <b>Figura 7</b> - Representação gráfica das medidas/métodos/ferramentas do QbD utilizadas pela amostra. ....  | 21 |
| <b>Figura 8</b> - Representação gráfica dos âmbitos de utilização ou implementação do QbD utilizados pela amostra. ....   | 22 |
| <b>Figura 9</b> - Caracterização dos setores das indústrias da amostra sob influência do QbD. ....  | 23 |
| <b>Figura 10</b> - Caracterização a amostra em termos da perceção da importância do QbD (orçamento e/ou RH dedicados). ....   | 23 |
| <b>Figura 11</b> - Representação gráfica dos (possíveis) benefícios atingidos pela amostra com a implementação do QbD. ....   | 25 |
| <b>Figura 12</b> - Representação gráfica dos (possíveis) obstáculos sentidos pela amostra na implementação do QbD. ....   | 28 |

## Capítulo II

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Representação esquemática da escala de cores utilizada para distinção do mesmo princípio ativo com doses diferentes. .... | 42 |
|---|----|



# Lista de Tabelas

## Capítulo I

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - População vs. Amostra e taxa de resposta. ....   | 14 |
| <b>Tabela 2</b> - Caracterização da amostra segundo a sua multinacionalidade e a realização de atividades de I&D. ....   | 17 |
| <b>Tabela 3</b> - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. a implementação do QbD.....                                   | 19 |
| <b>Tabela 4</b> - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. período de implementação das medidas/ferramentas do QbD. .... | 19 |
| <b>Tabela 5</b> - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. o grau de implementação das guidelines na empresa. ....       | 20 |
| <b>Tabela 6</b> - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. a percepção da importância do QbD. ....                       | 24 |
| <b>Tabela 7</b> - Caracterização da amostra segundo o grau de implementação das guidelines vs. a percepção da importância do QbD. ....   | 24 |



# Lista de Acrónimos

|           |   |
|-----------|---|
| $\bar{s}$ | Desvio-padrão   |
| $\bar{x}$ | Média   |
| AAPS      | <i>American Association of Pharmaceutical Scientists</i>                                      |
| AIM       | Autorização de Introdução no Mercado  |
| ANF       | Associação Nacional das Farmácias   |
| AO        | Assistentes Operacionais  |
| AT        | Assistentes Técnicas  |
| AUC       | <i>Area Under the Curve</i>   |
| AUE       | Autorização de Utilização Especial  |
| BPFFC     | Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária                                       |
| CA        | Conselho de Administração   |
| CAPS-SMS  | Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde |
| CAUL      | Certificado de Autorização de Utilização de Lote  |
| CCF       | Centro de Conferência de Faturas  |
| CEDIME    | Centro de Informação sobre Medicamentos   |
| CEIC      | Comissão de Ética para Investigação Clínica   |
| CFLV      | Câmara de Fluxo Laminar Vertical  |
| CFT       | Comissão de Farmácia e de Terapêutica   |
| cGMP      | <i>Current Good Manufacturing Practices</i>   |
| CHTMAD    | Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro  |
| CIM       | Centro de Informação do Medicamento   |
| CIMI      | Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde                                   |
| CMAs      | <i>Critical Material Attributes</i>   |
| CMO       | <i>Contract Manufacturing Organization</i>  |

|       |  |
|-------|--|
| CNP   | Código Nacional do Produto                                   |
| CNPD  | Comissão Nacional de Proteção de Dados                       |
| CNPEM | Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos |
| CPPs  | <i>Critical Process Parameters</i>                           |
| CQAs  | <i>Critical Quality Attributes</i>                           |
| CS    | <i>Control Strategy</i>                                      |
| CTD   | Documento Técnico Comum                                      |
| DCI   | Denominação Comum Internacional                              |
| DIDDU | Distribuição Individual Diária em Dose Unitária              |
| DIM   | Delegados de Informação Médica                               |
| DM    | Dispositivos Médicos   |
| DoE   | <i>Design of Experiments</i>                                 |
| DS    | <i>Design Space</i>  |
| EC    | Ensaio Clínicos  |
| EMA   | Agência Europeia de Medicamentos                             |
| EPE   | Entidade Pública Empresarial                                 |
| EPI   | Equipamento de Proteção Individual                           |
| FBS   | Farmácia Bem Saúde   |
| FDA   | <i>Food and Drug Administration</i>                          |
| FEFO  | <i>First Expire First Out</i>                                |
| FEH   | Fatores Estimulantes da Hematopoiese                         |
| FHNM  | Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos               |
| FIFO  | <i>First In First Out</i>                                    |
| FMEA  | Análise de Modos de Falhas e seus Efeitos                    |
| FMECA | Análise da Criticidade de Modos de Falhas e seus Efeitos     |
| FTA   | Análise da Árvore de Falhas                                  |
| FVA   | Farmácia Vale d'Álvaro                                       |

|        |  |
|--------|--|
| GHAF   | Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia  |
| HACCP  | Análise de Perigos e Controlos de Pontos Críticos  |
| HAZOP  | Análise de Perigos Operacionais  |
| HIV    | <i>Human Immunodeficiency Vírus</i>  |
| I&D    | Investigação e Desenvolvimento   |
| ICH    | <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| INCM   | Instituto Nacional da Casa da Moeda  |
| IRS    | Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares   |
| ISPE   | <i>International Society of Pharmaceutical Engineering</i>   |
| IVA    | Imposto sobre o Valor Acrescentado   |
| IVRS   | <i>Interactive Voice Response System</i>   |
| IWRS   | <i>Interactive Web Response System</i>   |
| JCI    | <i>Joint Comission International</i>   |
| ME     | Medicamentos Experimentais   |
| MEP    | Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos   |
| MM     | Medicamentos Manipulados   |
| MNSRM  | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica   |
| MP     | Matérias-Primas  |
| MQ     | Manual da Qualidade  |
| MSRM   | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica   |
| MSRME  | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial  |
| MUV    | Medicamentos de Uso Veterinário  |
| NE     | Nota de Encomenda  |
| NUT II | Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos de nível II   |
| OF     | Ordem dos Farmacêuticos  |
| PAT    | <i>Process Analytical Technology</i>   |
| PHA    | Análise Preliminar do Perigo   |

|      |  |
|------|--|
| PIC  | Preço Inscrito na Cartonagem                       |
| PNV  | Programa Nacional de Vacinação                     |
| PQ   | Política de Qualidade                              |
| PUV  | Produtos de Uso Veterinário                        |
| PVF  | Preço de Venda à Farmácia                          |
| PVP  | Preço de Venda ao Público                          |
| QbD  | <i>Quality by Design</i>                           |
| QT   | Quimioterapia                                      |
| QTPP | <i>Quality Target Product Profile</i>              |
| RA   | Requisição de Ambulatório                          |
| RAM  | Reações Adversas a Medicamentos                    |
| RCM  | Resumo das Características do Medicamento          |
| RH   | Recursos Humanos                                   |
| RN   | Requisição Não-internados                          |
| RTRT | <i>Real Time Release Testing</i>                   |
| SF   | Serviços Farmacêuticos                             |
| SGQ  | Sistema de Gestão de Qualidade                     |
| SNS  | Serviço Nacional de Saúde                          |
| TDT  | Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica              |
| UCIC | Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia      |
| UCPC | Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos |
| UE   | União Europeia                                     |
| UIDI | Unidade Intensiva de Doenças Infeciosas            |

# Capítulo I - Perceção e aplicação do novo paradigma *Quality by Design* na Indústria Farmacêutica em Portugal

## 1. Introdução

A qualidade farmacêutica é uma temática transversal ao circuito do medicamento (1,2) e é merecedora de uma reflexão e atuação profundas por parte de todos os intervenientes. Não sendo um conceito rígido e imutável, pauta-se por diferentes abordagens e perspetivas e deve ser entendido como um todo. Seguem-se diversas opiniões sobre o que é a qualidade, ressaltando-se o facto de nenhuma delas ser mais ou menos correta que as outras. Segundo as *guidelines* Q6A e Q8 da *Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), qualidade é a “adequabilidade de uma substância de uso farmacêutico ou medicamento à sua utilização pretendida” (3,4). Já a *guideline* ICH Q9 define qualidade como o “grau a que o conjunto de propriedades intrínsecas de um produto<sup>1</sup>, sistema<sup>2</sup> ou processo<sup>3</sup> preenche os requisitos<sup>4</sup>” (5). Existe ainda a opinião de Janet Woodcock, segundo a qual a qualidade farmacêutica advém da “cedência de um produto farmacêutico livre de contaminações que transmita consistentemente o benefício terapêutico prometido ao consumidor” (6).

### 1.1. Estado da Manufatura Atual *versus* Estado da Manufatura Desejado

A indústria farmacêutica é um setor em permanente mudança, forçado a balancear uma necessidade constante de manutenção de padrões de qualidade criteriosos (sob a perspetiva das necessidades do consumidor), com diversos fatores. Entre eles destacam-se o estreitamento das margens regulamentares, a necessidade de redução do tempo de colocação do produto no mercado (7), uma crescente globalização, preocupações ambientais e a conjuntura económica negativa atual (8). Para além disto, deve redirecionar os seus esforços no sentido de vencer os múltiplos desafios com que se depara, nomeadamente: competição do mercado de genéricos com a expiração de patentes, diminuição da produtividade a nível da investigação e desenvolvimento (I&D), a emergência de concorrentes vindos da Ásia e da América Latina (8,9). Existe ainda um aumento expectável da complexidade dos produtos farmacêuticos (como por exemplo biofármacos) com o uso de tecnologias, como os novos

---

<sup>1</sup> Produto: “Resultado de um processo” (52).

<sup>2</sup> Sistema: “Conjunto de elementos interrelacionados e interatuantes” (52).

<sup>3</sup> Processo: “Conjunto de atividades interrelacionadas e interatuantes que transformam entradas em saídas” (52).

<sup>4</sup> Requisitos: “Necessidade ou expectativa expressa, geralmente implícita ou obrigatória” (52).

sistemas de entrega de fármacos, terapêuticas avançadas (p. ex. terapia gênica) e terapêuticas individualizadas para pequenas subpopulações vs. terapêuticas em massa com produtos de sucesso (8,9).

Em 2000 foi determinado que a manufatura farmacêutica se encontrava num estado sub-ótimo (10). Embora a qualidade não fosse posta em causa, houve sempre hesitação por parte da indústria farmacêutica em por em prática novas tecnologias e em incorporar novos conhecimentos, pois não se sabia como as agências reguladoras iriam aceitar novas mudanças ao nível da submissão do Documento Técnico Comum (CTD) (10,11). Nesse período, os processos farmacêuticos estavam pré-definidos e eram operados sob condições fixas, independentemente de qualquer fonte de variabilidade a montante, tanto a nível das matérias-primas como das condições de operação (6,12). O foco das submissões regia-se pelos padrões mínimos a nível do registo, lançamento e cumprimento das especificações (11). Isto acabou por resultar em produtos cuja qualidade refletia essa variabilidade, podendo mesmo levar ao seu descartar ou à sua reconstrução (13). Havia portanto um elevado desperdício de recursos (materiais, monetários e humanos), a informação circulante era toda empírica e havia uma incapacidade de prever o efeito de transposição de escala e de entender a raiz dos problemas ocorridos durante o ciclo de vida do produto (10). Para além disto, a inovação não era estimulada pelo facto de atrasar ou arriscar tempo no lançamento do produto e de implicar uma vigilância mais apertada por parte das agências reguladoras (13). É uma indústria, que ao contrário das restantes, ainda se caracteriza por recorrer ao teste do produto final para inspeção da qualidade e certificação das especificações pré-definidas (8,13,14). Tal ocorre muito por força do rigoroso contexto regulamentar aplicado internamente e pelas agências reguladoras (6,15). Infelizmente, este modo de atuação reativo só permite detetar falhas após observação e não determina a causa da variabilidade da qualidade final (8,13,15).

Apesar de tudo, tem ocorrido uma mudança de atitude e um reconhecimento por parte das agências reguladoras de que era necessário atuar a este nível, deixando as indústrias trabalhar pró-ativamente no desenvolvimento farmacêutico e modernizando o sistema de qualidade (9). As agências encorajam agora as companhias a obter novos conhecimentos sobre processos novos ou existentes. Ao fazê-lo, estão também a permitir alterações nos parâmetros do processo para contrabalançar as variabilidades encontradas e garantir uma qualidade consistente, desde que racional e cientificamente justificadas (13). Face a estes desafios, espera-se que este setor venha a adotar processos de manufatura cada vez mais ágeis, que permitam atingir com segurança a qualidade do produto, ao mesmo tempo que se ajustam as condições de operação para mitigar as variabilidades (8,14). No entanto, não se deve descuidar a robustez<sup>5</sup> dos produtos e dos processos aquando da transposição de escala

---

<sup>5</sup> Robustez: “Capacidade de um processo de tolerar a variabilidade dos materiais e modificações do processo e equipamento sem impacto negativo na qualidade” (3).

(mantendo uma mudança relativamente insensível às condições ambientais e matérias-primas) e a manutenção da viabilidade de transferência entre diversos locais de produção, tudo isto a uma escala global (9). Requer-se, portanto, um aumento substancial do conhecimento científico (para além do empírico) para colmatar as expectativas ao nível do desempenho que ainda não são correspondidas (8).

## 1.2. Significado do Conceito *Quality by Design*

O novo paradigma *Quality by Design* (QbD) surge pelas mãos de Joseph Juran para assistir na implementação do estado de manufatura desejado. Este estado é representado pela filosofia de que a qualidade não deve ser testada mas sim planeada e incorporada num produto através do *design* (8,15). Atuando através de uma abordagem sistemática multi-processos, o QbD é uma força emergente que se está a tornar numa prioridade tanto para a indústria farmacêutica como para as entidades reguladoras a nível mundial. Começa com objetivos pré-definidos, ao mesmo tempo que dá ênfase ao conhecimento tanto do produto como do processo (15,16). Pode ser assim entendido como uma visão holística do ciclo de vida de um produto e do processo, desde o *design*, passando pelo desenvolvimento e pela entrega bem-sucedida ao consumidor, só acabando na descontinuação do mesmo (17). O conceito declara que, por forma a garantir a qualidade pré-definida do produto, melhorar a performance da manufatura em termos qualitativos e garantir a satisfação das necessidades dos consumidores, é necessário compreender na totalidade todos os processos que lhe são subjacentes (13). Estes poderão ser alcançados através da aquisição de conhecimentos e de metodologias de gestão de risco (9,11,16).

O QbD identifica as características críticas para a qualidade do ponto de vista do utilizador e traduz-as em atributos que o produto farmacêutico deve possuir. Aborda também as relações existentes entre as variáveis da formulação, do fabrico e as características do produto, para melhor compreender fontes de variabilidade. Por sua vez, este procedimento permite um reconhecimento de como os parâmetros críticos do processo podem ser variados para garantir as especificações desejadas. Todo o conhecimento adquirido é então usado para implementar um processo robusto e flexível que produza um produto consistente ao longo do tempo (15). Este novo conceito considera que as necessidades dos consumidores estão sempre a mudar, e que é essencial acompanhar estas mudanças para a contínua satisfação dos mesmos. O QbD traduz-se no desenho do produto para ir de encontro às especificações e não no desenvolvimento das mesmas para colmatar a falhas na capacidade<sup>6</sup> da manufatura. Além do mais, é um conceito que pretende aproximar todos os setores de uma indústria, criando um fluxo constante de conhecimentos e ideias que permitam harmonizar a conceção de um produto (17).

---

<sup>6</sup> Capacidade: “Variabilidade inerente de um processo estável que se encontra sob controlo estatístico face aos critérios de aceitação estabelecidos” (16).

Como definido num artigo de revisão de Yu e colaboradores (16), os objetivos do QbD são:

- Atingir especificações de qualidade dos produtos baseados na performance clínica;
- Aumentar a capacidade do processo e reduzir a variabilidade do produto - pela melhoria do *design* do processo e do produto, aumento do conhecimento e do controlo;
- Aumentar as eficiências do desenvolvimento e do fabrico do produto;
- Melhor a análise dos problemas-base e a gestão das mudanças pós-aprovação.

Em suma, com o QbD pretende-se estabelecer uma visão integrada e global do produto e do processo que o gera, construindo a qualidade no produto ao invés de depender exclusivamente do teste final (10,18).

### 1.3. Contextualização Regulamentar

No âmbito regulamentar, a génese do QbD ocorreu no virar do século, em 2002, com a iniciativa da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) denominada “*Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century - A Risk-Based Approach*” para modernizar o fabrico farmacêutico e a qualidade do produto (11,13). Em 2004 a mesma agência lançou a iniciativa “*PAT- A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance*” (19), onde pretendia estimular a indústria a investir em novas tecnologias analíticas que suportassem os princípios do QbD (20). A FDA atualizou também em 2011 as suas orientações para a indústria de modo a integrar os princípios do QbD (14). Mas não foi só a nível dos EUA que se começou a adotar esta abordagem. Com a adoção deste conceito pela ICH, nas *guidelines* Q8, Q9, Q10 e Q11, ele passou a ser proposto de forma “harmonizada” nos EUA, na União Europeia e Japão, e noutras zonas do globo que acompanham o trabalho da mesma. Estas *guidelines* permitem às indústrias farmacêuticas compreenderem-no e implementarem-no (21,22). A *guideline* Q8 da ICH “Desenvolvimento Farmacêutico”, na sua versão mais recente com inclusão do conceito no seu anexo, datada de 2008, refere abordagens para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos através da gestão do conhecimento e do risco (3). Permite também uma melhor interpretação do módulo 3 do CTD, dispõe de exemplos práticos e caracteriza uma abordagem melhorada ao desenvolvimento farmacêutico pelo QbD vs. a tradicional (ver Anexo I) (10,23). A *guideline* Q9 da ICH “Gestão dos Riscos da Qualidade” desenvolve o uso de ferramentas para a avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos inerentes ao ciclo de vida do produto (5). Auxilia na tomada de decisões quando surge um problema na qualidade, tanto pelos reguladores como pela indústria (8). A *guideline* Q10 “Sistema de Qualidade Farmacêutica” estabelece um modelo de gestão que facilita a inovação e a melhoria continua no ciclo de vida do produto, baseado na ISO 9000:2005 (10,24). Estreita também as relações entre o desenvolvimento e o fabrico, pela gestão do conhecimento e dos riscos na qualidade (8). Por fim, a *guideline* Q11 “Desenvolvimento e Fabrico de Substâncias Farmacêuticas (Entidades Químicas e Biotecnológicas/Biológicas)”, permite um melhor

entendimento da manufatura de substâncias ativas e uma clarificação dos conceitos descritos na Q8, Q9 e Q10. Para além disso, tal como a Q8, guia as indústrias sobre qual a informação que deverá ser providenciada no módulo 3 do CTD (25).

Adicionalmente, ambas as agências têm vindo a lançar uma série de documentação com perguntas e respostas à implementação do QbD (26-28). A FDA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estabeleceram também em 2011, e por 3 anos, um programa-piloto conjunto para a avaliação das secções de “Qualidade” e “Química, Produção e Controlo” dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) que fossem relevantes para o QbD (29). Os objetivos deste estudo foram facilitar a implementação das *guidelines*, partilhar informação e conhecimento e promover a disponibilidade de produtos com qualidade consistente nos dois eixos (30). Em abril de 2014, e apesar do sucesso do programa - com o lançamento de dois documentos com “perguntas e respostas” (31,32) e do culminar de uma unificação - ambas as agências entenderam prolongar o estudo. Este prolongamento de 2 anos resulta na ainda necessária inter-harmonização nalgumas áreas do QbD (33).

#### **1.4. Desenvolvimento Farmacêutico segundo a abordagem do QbD**

Apesar da adaptação do paradigma QbD se poder fazer de forma progressiva e em diferentes setores da empresa, a forma natural de integrar o mesmo é no início do ciclo de vida de um produto, na sua fase de projeto/desenvolvimento. Naturalmente, esta opção terá repercussões em todas as fases desse mesmo ciclo. Deste modo, explica-se aqui o desenvolvimento farmacêutico segundo o paradigma *QbD*, introduzindo-se assim os elementos e ferramentas que lhe são característicos.

##### **1.4.1. Elementos do QbD farmacêutico**

Os elementos do QbD encontram-se interligados e são desenvolvidos sob a perspetiva do utilizador e daquilo que ele considera como crítico na qualidade. Primeiro é estabelecido o *Quality Target Product Profile* (QTPP) com base nos *Critical Quality Attributes* (CQAs). Em seguida identificam-se *Critical Material Attributes* (CMAs)<sup>7</sup> e os *Critical Process Parameters* (CPPs)<sup>8</sup>, pelo aumento do conhecimento e *design* do produto e do processo. Por fim estabelece-se uma *Control Strategy* (CS) que abranja as diversas especificações e todos os passos do processo de manufatura, trabalhando-se na sua capacidade e na melhoria contínua (10,16). Todos estes passos são levados a cabo com ferramentas de auxílio ao QbD como gestão do conhecimento, gestão de riscos na qualidade, *Design of Experiments* (DoE) e *Process Analytical Technology* (PAT).

---

<sup>7</sup> CMAs: “Propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica de um insumo, que deve situar-se dentro de um limite, gama ou distribuição para garantir a qualidade desejada da substância ativa, excipiente ou de materiais intermédios” (16).

<sup>8</sup> CPPs: “Parâmetro do processo cuja variabilidade tem impacto num atributo crítico da qualidade” (3).

#### 1.4.1.1. *Quality Target Product Profile (QTPP)*

A definição de QTPP dá início ao QbD e é o primeiro dos elementos do desenvolvimento farmacêutico descrito na Q8 da ICH (34). Constitui a base do *design* para desenvolvimento farmacêutico do produto, integrando a qualidade, a segurança e a eficácia (3,16). Consiste num “resumo prospetivo das características de qualidade de um medicamento, que idealmente deverão ser alcançadas para assegurar a qualidade desejada, tendo em conta a segurança e eficácia do medicamento” (3). No QTPP poderão ser incluídos aspetos relacionados com a formulação, via de administração, biodisponibilidade, estabilidade, dosagem, esterilidade, pureza, atributos que afetem as características farmacocinéticas, entre outros (3,16). Clinicamente falando, o QTPP é expresso nas indicações, precauções, reações adversas e contra indicações, representando as características que o produto deve ter para que o utilizador obtenha resultados clínicos reprodutíveis e sistemáticos (15). Juntamente com conhecimentos prévios, o QTPP auxilia na identificação dos CQAs (18).

A importância do estabelecimento do QTPP reside na poupança de tempo e de recursos, desempenhando um papel crucial na otimização de um candidato a fármaco, na tomada de decisões, no desenho de estratégias de investigação e na comunicação com entidades reguladoras (15,16). O conceito deve ser revisitado nas principais fases de desenvolvimento do produto, com todas as alterações a serem aprovadas segundo o requerido (21).

#### 1.4.1.2. *Critical Quality Attributes (CQAs)*

Após identificação do QTPP, é necessário identificar os CQAs, definidos como “propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve situar-se dentro de um limite, gama ou distribuição para garantir a qualidade do produto desejada” (3). Os CQAs são subjacentes ao princípio ativo, excipientes, intermediários ou produto final (3) e são afetados tanto pelos CMAs como pelos CPPs (34). Os CQAs podem ser identificados pela avaliação do seu impacto potencial variação da qualidade final, na segurança do utilizador e na eficácia do produto e são suscetíveis de alterações pelos mais diversos fatores, justificando assim a sua cuidadosa monitorização (14,17). O que é crítico num atributo tem a ver com a severidade do dano ao utilizador, se o produto ficar aquém do limite estipulado (16).

Até à data, não existe um processo consensual sobre como estabelecer estes atributos (17,34). Pode-se, no entanto, recorrer a conhecimentos prévios (trabalho de laboratório), experiências (clínicas/não-clínicas) e avaliação do risco por forma a estabelecer relações funcionais entre os CMAs e os CPPs que afetam os CQAs (3,10). Só à medida que se progride no ciclo de vida do produto, adquirindo-se um maior conhecimento e maior número de informações (com recurso às ferramentas acima descritas), é que se poderá determinar se um CQA era potencial ou real (14).

#### 1.4.1.3. *Design Space (DS)*

*Design Space* é um conceito definido no anexo à *guideline* ICH Q8 como uma combinação e interação multidimensional das variáveis de entrada (p. ex. atributos materiais) e dos parâmetros do processo que fornecem garantia de qualidade (3,20). Este espaço é proposto pelo candidato e é sujeito a uma avaliação e aprovação regulamentares (15,16,22). Trabalhar dentro deste espaço não é considerado uma mudança, mas a saída de dentro deste é-o, despoletando uma alteração à AIM pós-aprovação (15,16). O *DS* pode advir diretamente dos dados obtidos por DoE e conhecimentos prévios e pode ser dependente dos equipamentos e da escala usados, sendo demonstrativo do entendimento do processo (6,16,21). É uma ferramenta que pode ser construída para uma única operação, para várias ou para o processo inteiro. Pode ser atualizado e explicado por modelos matemáticos e, embora seja característico do QbD, não é obrigatório (3,6,28). Em suma, o *DS* constitui as combinações possíveis dos atributos materiais e dos parâmetros do processo que garantem que os CQA se mantenham dentro dos limites definidos, limites denominados de *control space* (13) .

#### 1.4.1.4. *Control Strategy (CS)*

A *control strategy* do processo é essencial para garantir que a variabilidade subjacente seja compensada de uma forma adaptável, continuando a garantir uma qualidade consistente. Os controlos aplicados podem ser referentes aos insumos, às especificações do produto, às operações que tem influência no processamento a jusante, aos testes de libertação e ao programa de monitorização dos modelos multivariados preditivos (16). Este sistema de gestão da qualidade é garantido pela compreensão do produto e do processo em combinação com a gestão dos riscos de qualidade (3,21,23). Fundamentalmente, a *CS* é um conjunto de controlos que mantem o produto e o processo a operar dentro do *DS*, assegurando que o produto vai de encontro ao QTTP (35).

### 1.4.2. Ferramentas Facilitadoras do QbD farmacêutico

As ferramentas que serão descritas abaixo são utilizadas em diversos pontos do desenvolvimento farmacêutico.

#### 1.4.2.1. *Gestão do Conhecimento*

A gestão do conhecimento prévio é mais uma das ferramentas utilizada no QbD, descrita na *guideline* ICH Q10 (24). Deve ser levada a cabo durante o ciclo de vida do produto e permite adquirir, analisar, armazenar e disseminar a informação relativa ao processo e aos seus componentes. Existem diversas fontes de conhecimento, desde o saber prévio (documentado publicamente ou internamente), literatura científica, estudos de desenvolvimento farmacêutico, capacidades do processo, atividades de transferência de tecnologias, estudos da validação do processo, experiência no fabrico, experiência clínica, inovação, melhorias contínuas, entre outros (11,16,24). Este conhecimento pode ser posteriormente colocado em prática aquando da gestão do risco e facilita a comunicação lógica quando se levantam questões (11).

#### 1.4.2.2. Gestão de Riscos na Qualidade

O sistema de gestão de risco<sup>9</sup> é uma ferramenta importante que permite guiar o *design* do produto, o desenvolvimento do processo de fabrico, o estabelecimento da CS, entre outros aspetos da gestão do ciclo de vida do produto (35). É sumariado pela ICH como “um processo sistemático de organização da informação para apoiar uma decisão baseada no risco que seja feita dentro de um processo de gestão de riscos. Consiste na identificação dos perigos<sup>10</sup> e na análise e avaliação de riscos associados à exposição a esses perigos” (5). Como referido anteriormente, é capaz de identificar e estabelecer a relação entre os atributos materiais e os parâmetros do processo com os CQAs do produto (35). Um dos passos consiste em identificar e classificar os CQAs de acordo com o grau de importância. Esta avaliação é feita através de métodos robustos de gestão do risco mais experiência prévia, dados de moléculas similares e dados de referências da literatura (10). Este sistema de gestão do risco deve ser posto em prática não só no início do desenvolvimento, para priorização, como durante todo o ciclo de vida do produto, para refinação (14,18). Todavia, quando na presença de um processo robusto, os riscos serão menores e um menor controlo será justificável (9). O esforço investido em documentação e investigação deverá ser proporcional ao nível do risco (16).

Este sistema de gestão do risco compreende várias etapas: caracterização (identificação, análise, avaliação), controlo (redução ou aceitação), comunicação e revisão (5,17,18,21). Existem múltiplas ferramentas que podem ser utilizadas para a análise e para o estabelecimento das ligações, como métodos básicos e facilitadores da gestão de risco (diagramas de fluxo, *check sheets*, diagramas de *Ishikawa*), a Análise Preliminar do Perigo (PHA), a Análise da Árvore de Falhas (FTA), a Análise de Modos de Falhas e seus Efeitos (FMEA), a Análise da Criticidade de Modos de Falhas e seus Efeitos (FMECA), a Análise de Perigos Operacionais (HAZOP), a Análise de Perigos e Controlos de Pontos Críticos (HACCP) e outros métodos estatísticos (como DoE, diagramas de Pareto) (5). Em suma, este sistema permite melhorar a tomada de decisões baseadas no risco, tanto para os reguladores como para a indústria, pelo que é considerado uma mais-valia na submissão do CTD (8,9).

#### 1.4.2.3. *Design of Experiments* (DoE)

O DoE é uma ferramenta estatística de desenho de experiências. Os diferentes modelos de desenho utilizados, permitem ora fazer um rastreio de fatores, ora estabelecer matematicamente e com detalhe as relações entre os *inputs* (atributos materiais brutos e parâmetros do processo) e os *outputs* (CQAs) (13,15,23). Em primeiro lugar é feita uma análise de risco e recolhido conhecimento prévio que identifiquem os parâmetros-chave para a caracterização do processo (36). Este passo é essencial uma vez que existem inúmeras variáveis *inputs* e *outputs*, sendo impossível a investigação de todas elas (15). Só em seguida é que são desenhados estudos com o DoE (36). Estes permitem a caracterização da robustez

---

<sup>9</sup> Risco: “Combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a gravidade desse dano” (5).

<sup>10</sup> Perigo: “Fonte potencial de dano” (5).

de um processo, fazendo variar os *inputs* de uma forma sistemática para determinar os seus efeitos nos *outputs* e para identificação dos mais influentes (8,36,37). Como vantagens, permite a longo prazo, uma poupança de tempo e recursos, obtendo-se o máximo de informação para uma quantidade determinada de dados (8,23). Permite, assim, uma exploração simultânea de todo o espaço operacional dos CQAs e dos CPPs para uma resposta específica, determinante para a constituição do DS (8,36,37). Em suma, determina as gamas operacionais que garantem a qualidade com o mínimo de variabilidade (8).

#### **1.4.2.4. Process Analytical Technology (PAT)**

PAT foi definido como “sistemas para análise e controlo de processos, baseados em medidas frequentes de parâmetros críticos de qualidade ou atributos de desempenho de matérias-primas ou produtos intermédios, garantindo desta forma a qualidade dos produtos finais” (19). Pode ser aplicado no âmbito da CS e constitui a aplicação de novas tecnologias, de valor acrescido, que permitem a aquisição de novos conhecimentos, através da análise dos dados processados (6,16,36). Segundo a ICH Q8, o PAT garante que os processos se mantêm dentro do DS e providencia uma monitorização contínua dos CPPs, dos CMAs e dos CQAs para tomada de decisões de avanço ou permanência, seja em modo *inline* ou *online* (3,6,16). Se se detetarem variações nos *inputs*, o uso de PAT permite um controlo ativo e um ajuste *in loco* dos CPPs e/ou dos CMAs (6,16). A aplicação de PAT permite a aquisição e análise de informação multivariada, o uso de ferramentas de química analítica, a monitorização e controlo contínuos, bem como a otimização do processo e gestão do conhecimento (13,16). O PAT é, também, facilitadora do teste e da libertação dos produtos em tempo real em lugar do teste final (3,36).

### **1.5. Validação do Processo e Submissão do CTD em contexto de QbD**

A validação do processo é feita com recurso ao conhecimento do processo de manufatura e do DS. Os limites deste último constituem a base para os critérios de aceitação da validação, bem como os limites que estabelecem a variabilidade aceitável dos atributos. Assim, é necessário demonstrar que:

- a) O processo irá libertar um produto de qualidade aceitável se operado dentro do DS;
- b) Sistemas em pequena escala usados para estabelecer o DS modelam com precisão o processo de escala industrial (10,21,36).

Sob este novo paradigma, o CTD deve apresentar o DS do processo e dos produtos, a descrição da estratégia de controlo, o resultado da validação e um plano para a monitorização do processo. Poderão, também, ser submetidos protocolos que permitam uma flexibilidade futura dos processos pré-aprovados entre o requerente e a agência reguladora (10,21,34,36).

## **1.6. Monitorização do Processo, Gestão do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua**

É dever das indústrias não cessar a gestão do ciclo de vida de um produto, mas sim avaliar a possibilidade de implementar abordagens inovadoras que melhorem a garantia da qualidade. Sempre que são ganhos novos conhecimentos, o DS poderá ser expandido, reduzido ou redefinido para acomodar as variáveis (3,10,22). Se ocorrerem novas melhorias relativas à consistência do processo ou ao rendimento durante o ciclo de vida do produto, serão necessárias menos alterações pós-aprovação (36). As melhorias poderão ser traduzidas no aumento da capacidade do processo, com a remoção/redução de causas aleatórias propícias à variabilidade e/ou ajuste fino do processo tendo em conta o QTPP (16). Isto só será possível se for aplicado um sistema de gestão de qualidade robusto (10,16,22). A gestão contínua do ciclo de vida do produto garante a melhoria e verificação contínuas do processo, desde o desenvolvimento inicial, passando pelo marketing até à descontinuação do produto (22,35).

## **1.7. Vantagens do QbD e Dificuldades na sua Adoção**

Existe um elevado número de vantagens do QbD reconhecidas por diferentes autores. Os pontos de vista infracitados representam considerações efetuadas por elementos pertencentes tanto à indústria, às agências reguladoras, como à academia. De seguida apresenta-se uma descrição compilada não só das vantagens trazidas pelo QbD, ou que se pensam poder vir a trazer com a sua futura implementação, como também as dificuldades sentidas na aplicação do conceito. Na verdade, ainda substituem muitas dúvidas, questões e problemas inerentes à adoção do QbD que também são abordadas pelas diferentes partes envolvidas.

### **1.7.1. Vantagens**

- Desenvolvimento de métodos e especificações clinicamente relevantes (35);
- Impacto positivo no utilizador e nos processos internos (35);
- Melhor conhecimento acerca do produto e do processo, pela melhoria na gestão do conhecimento, na tomada de decisões e nas práticas de *lean manufacturing* (10,14,35);
- Que os utilizadores beneficiem de maior consistência nos produtos farmacêuticos adquiridos, com a qualidade desejada, ao mesmo tempo que diminui a probabilidade de retirada ou rotura de stocks inesperados (10,14,17);
- Permite a implementação de novas tecnologias para a manufatura (10);
- Melhoria da eficiência e da produtividade do desenvolvimento e do fabrico, com reduções na variabilidade, falhas no processo, defeitos nos produtos e stocks indisponíveis (14,16,17,23,34);
- Redução dos custos e de tempo investido (10,14,23);

- Uma melhoria na flexibilidade por parte das agências reguladoras, com melhor gestão das alterações aos pedidos de AIM pós-aprovação (ou mesmo redução do seu número) e diminuição do *oversight* (10,11,14,16,17,23);
- Diminuição dos testes no produto final (23);
- Tomada de decisões baseadas na análise dos riscos, através de conhecimentos anteriores e da racionalização do desenvolvimento, com diminuição de experiências desnecessárias (10,11,23);
- Permite melhorias contínuas nos produtos e no fabrico (10);
- Maior facilidade na transposição e controlo dos efeitos em escala, essencial para a racionalização do fabrico e transferência de produto entre departamentos e entre unidades (fusões, aquisições, entre outros fatores) (8).

### 1.7.2. Dificuldades

- Incapacidade de quantificar os benefícios potenciais (8,23);
- Incapacidade de quantificar o retorno no investimento (35);
- Falta de clareza no significado do conceito e na terminologia subjacente (21,23,37);
- Descrença, ceticismo e não-vontade interna da indústria em abordar o QbD (8,22,23,37);
- Escassez de tecnologias que permitam a implementação do QbD (22);
- Escassez de recursos humanos qualificados (23,37);
- Desalinhamento com terceiros na cadeia de fornecimento (22);
- Desalinhamento das agências regulatórias internacionais (21,22);
- Falta de orientações concretas para a indústria acerca do preenchimento das submissões que contemplem o QbD (10,21,22);
- Os benefícios regulamentares apresentados são insuficientes para seguir o QbD (22);
- Incompreensão do elo existente entre os atributos da qualidade, a variabilidade das matérias-primas, a performance do processo, a segurança do utilizador e a eficácia do produto, por falta de ferramentas e modelos analíticos mais concretos (14,21).

Além das muitas vantagens apontadas e das dificuldades que aparentemente a transição implica, têm ainda sido descritas potenciais desvantagens. Exemplo disso são os benefícios e o retorno no investimento que só se tornam evidentes a longo-prazo (23), mas também o aumento da burocracia e necessidade de tempo e custos adicionais para o desenvolvimento dos produtos e conseqüente lançamento no mercado, o que leva a perda de lucros (11,23,37). No entanto, na literatura transparece que as vantagens poderão suplantar as desvantagens e as dificuldades serão transitórias. Foi face a este panorama que surgiu o interesse em saber qual o estado da situação respeitante a Portugal. Adicionalmente, espera-se poder contribuir com este trabalho para tomada de consciência do meio académico acerca da evolução que está a ocorrer neste setor profissional.

## 2. Objetivos

O presente estudo teve como objetivos:

1. Determinar qual a percepção da indústria farmacêutica em Portugal (aquela com atividades de produção) acerca da utilidade de uma estratégia de desenvolvimento, otimização da produção e controlo/gestão da qualidade seguindo o conceito *Quality By Design* (QbD);
2. Caracterizar o grau de implementação do conceito QbD (traduzido pelas diretrizes<sup>11</sup> da ICH Q8, Q9 e Q10), e as dificuldades sentidas pelas empresas.

## 3. Metodologia e Métodos

### 3.1. Objeto de Estudo e Seleção da Amostra

O estudo teve como objeto de estudo empresas<sup>12</sup> autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano, medicamentos experimentais e substâncias ativas. Para identificar a população final a estudar recorreu-se a uma listagem de “entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias ativas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos”, na versão disponível à data de 31 de maio de 2013 (38). A listagem encontra-se disponível no Anexo II.

Das 40 empresas desta listagem foram excluídas as seguintes:

- Sete empresas produtoras de gases medicinais - apesar do reconhecimento atual dos gases medicinais como medicamentos (39,40), o seu desenvolvimento e fabrico têm um contexto próprio, considerando-se que o questionário não se adequaria a estas empresas.
- Cinco empresas que não realizavam qualquer tipo de produção (em território português), realizando exclusivamente atividades de controlo de qualidade e de certificação de lotes de medicamentos.
- Uma empresa por insolvência.

Assim, tendo por base os critérios de exclusão, assumiu-se que a população total em estudo totalizava 27 empresas. De referir que, embora se pretendesse atingir a população total, o estudo ficou limitado a uma amostra de 12 empresas que nele decidiram participar, após contacto presencial, via *e-mail* e via fax.

### 3.2. Instrumento Utilizado

O estudo foi feito através de um inquérito por questionário (ver Anexo III) composto por dois grupos de questões. As questões foram desenvolvidas através de várias rondas de discussão,

---

<sup>11</sup> Foi omitida no questionário a guideline ICH Q11, que fez implicitamente parte dos objetivos deste estudo. Esta omissão é explicada na secção 5 - “Limitações do Estudo”.

<sup>12</sup> O licenciamento industrial segue os termos da legislação aplicável no Decreto-Lei n.º 209/2008, de 29 de Outubro e cujas entidades coordenadora é o Ministério de Economia e da Inovação e consultiva o INFARMED (53).

sendo sujeitas à revisão por um painel de 3 especialistas. Um perito trabalha na indústria farmacêutica nacional (em investigação), um segundo perito numa indústria farmacêutica internacional (em assuntos regulamentares) e o terceiro na academia (possuindo experiência prévia no desenvolvimento de questionários). Sendo a população tão reduzida e havendo elementos da indústria farmacêutica no painel de peritos, optou-se por não se usar como validação do questionário a aplicação deste numa amostra piloto. A legibilidade do texto foi avaliada e melhorada recorrendo ao *software* TextMeter (Português) versão 1.1.

O questionário era composto por diversos tipos de questões fechadas (de resposta única, de resposta múltipla e de escala), de resposta semiaberta e de resposta aberta. Desta forma utilizaram-se variáveis qualitativas medidas na escala nominal e ordinal. No primeiro grupo “informações gerais relativas à empresa”, contendo 5 questões, pretendeu-se recolher informação para a caracterização da amostra, tais como o ano de estabelecimento em Portugal, o facto de serem ou não empresas multinacionais e ainda se realizam atividades de Investigação & Desenvolvimento (I&D). No segundo grupo, “questões relativas ao conceito *Quality By Design*” constituído por 10 questões, pretendeu-se recolher informação para dar resposta aos objetivos do estudo. Para responder ao primeiro objetivo inquiriu-se a amostra sobre os benefícios advindos da implementação ou possível implementação do QbD. Para resposta ao segundo objetivo, procurou-se indagar:

- Qual o período de início da implementação do conceito QbD;
- Quais as ferramentas/métodos/medidas utilizadas para suportar a implementação do QbD;
- Qual o âmbito de utilização ou implementação do QbD;
- Quais os setores da empresa que se encontram sob influência do QbD;
- Qual a importância atribuída ao QbD, com expressão no nível de orçamento e/ou recursos humanos (RH) atribuídos.

Ainda, no final do inquérito, no sentido de recolher comentários ou sugestões dos inquiridos, optou-se por incluir questões abertas.

Este questionário, confidencial, foi aplicado no período de 16/12/2013 a 1/06/2014, enviado às empresas por *e-mail*, fax e por entrega pessoal, tendo-se dado opção de resposta em documento impresso, informático e *online* (através do *Google Forms*). No decurso deste período, foram feitas até 3 tentativas para obtenção de resposta, novamente via *e-mail* e via fax.

### **3.3. Análise Estatística de Dados**

Para o tratamento dos dados e produção dos resultados foi utilizado o *software* SPSS versão 21 para *Windows*, e na construção de gráficos o *Microsoft Office Excel 2007*. Foi feita uma análise quantitativa, descritiva e exploratória das respostas, através de contagem de

frequências (absolutas e relativas), e utilização de medidas de localização - medida de tendência central média, e medidas de dispersão - desvio padrão. Procedeu-se ainda a uma análise inferencial, com o propósito de verificar a associação existente entre variáveis qualitativas. Esta associação foi estudada com recurso a um teste não paramétrico, denominado *Teste Exato de Fisher*, só aplicável a amostras independentes associadas a uma variável qualitativa dicotómica, pelo agrupamento de dados numa tabela de contingência de 2x2. De salientar que ao longo de todo o estudo e para decidir sobre a rejeição das hipóteses nulas assumiu-se um nível de significância de 5%, correspondente a um intervalo de confiança de 95%.

#### 4. Resultados Obtidos e sua Discussão

Das 27 empresas pertencentes à população e contactadas, através do envio do inquérito por questionário, para fazerem parte do presente estudo, só se obtiveram respostas de 12 empresas (correspondendo a uma taxa de resposta de 44,4%) (Tabela 1). Para uma das empresas, o questionário foi respondido concomitantemente em dois departamentos, pelo que, para que cada questionário correspondesse à resposta/realidade de uma empresa, procedeu-se à fusão das respostas.

A amostragem baseou-se na resposta voluntária da população e após contacto com a mesma. Os resultados refletem assim a caracterização exploratória da amostra e não podem ser generalizados à população.

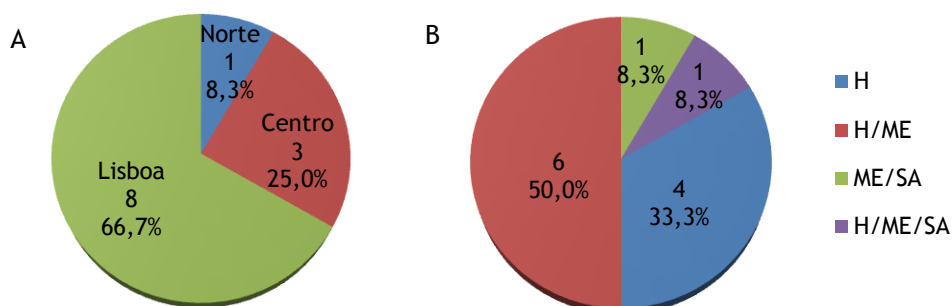
Tabela 1 - População vs. Amostra e taxa de resposta.

| Empresas <i>N</i> | População <i>N</i> | Questionários recebidos |                |
|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|
|                   |                    | <i>n</i>                | % de respostas |
| 40                | 27                 | 12                      | 44,4           |

##### 4.1. Informações Gerais Relativas às Empresas

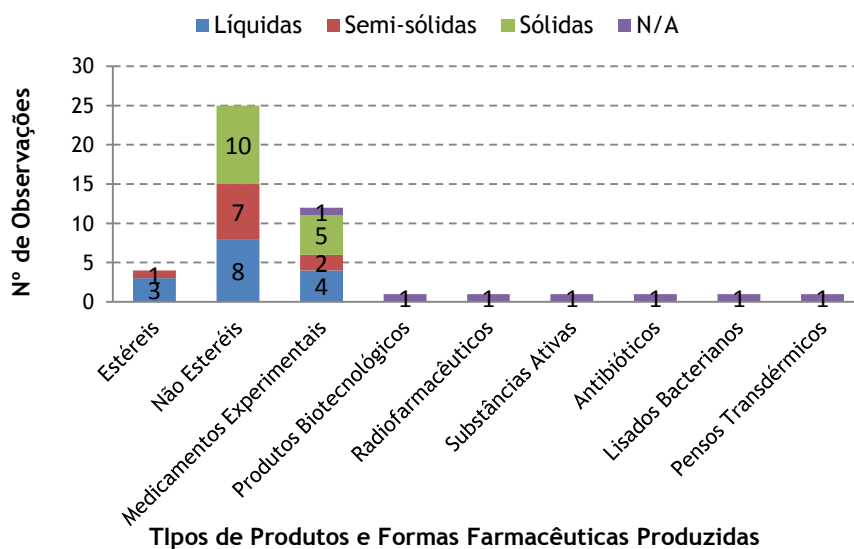
Através das informações obtidas na listagem correspondente ao Anexo II, pode fazer-se uma primeira caracterização da amostra. Relativamente à localização das empresas que responderam ao questionário e, usando a Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos de nível II (NUT II) de Portugal (41), os resultados podem ser observados na Figura 1A. De acordo com esta distribuição, a grande maioria das empresas localiza-se na região de Lisboa (66,7%), seguida da região Centro (25%), tendo uma a sua localização na região Norte (8,3%).

Ainda segundo esta listagem, metade das empresas (50%) produzem simultaneamente medicamentos de uso humano (“H”) e medicamentos experimentais (“ME”) e outra delas (8,3%) também produz concomitantemente “ME” e substâncias ativas (“SA”). Quatro (33,3%) produzem exclusivamente “H” ao passo que a restante (8,3%) produz os três tipos (Figura 1B).



**Figura 1** - Representações gráficas da distribuição da localização segundo a NUT II (A) e o tipo de produção realizado nas empresas (B). H - medicamentos de uso humano; ME - medicamentos experimentais; SA - substâncias ativas.

Finalmente, descrevem-se as empresas quanto ao tipo de produtos fabricados e formas farmacêuticas produzidas. A Figura 2 mostra que as formas farmacêuticas não estéreis são as mais produzidas (25 observações), seguidas dos medicamentos experimentais (12 observações) e dos estéreis (4 observações). As formas farmacêuticas sólidas prevalecem tanto nas preparações não estéreis (10 observações) como nos medicamentos experimentais (5 observações), seguidas das líquidas (8 e 4, respetivamente). Pelo contrário, verificou-se nas 4 observações para estéreis, que três quartos eram líquidas e um quarto era semi-sólidas. Desta forma pode afirmar-se que apesar da amostra ser reduzida, ela transparece uma elevada diversidade realidades empresariais quanto ao tipo de atividade.

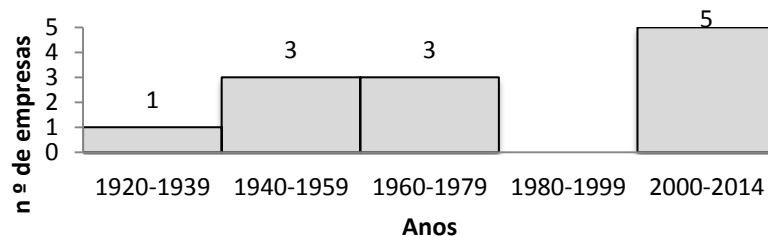


**Figura 2** - Representação gráfica do número de observações por cada tipo de produto e forma farmacêutica produzida nas empresas.

No que diz respeito ao questionário em si, as perguntas 1.1 - “Designação” e 1.2 - “O seu cargo na empresa” foram utilizadas para controlo interno e monitorização das respostas ao inquérito, pelo que as respostas não são aqui divulgadas.

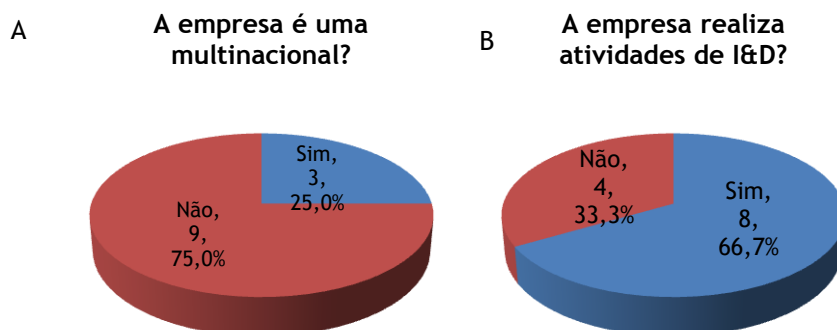
Quanto à pergunta 1.4 - “Qual o ano de criação/sedição em Portugal?” e tendo em conta que as respostas foram esparsas, optou-se por se caracterizar a variável em intervalos. Como é

visível na Figura 3, 5 empresas (41,7%) tiveram a sua fundação em Portugal perto do virar do século XXI. Seis das restantes ficaram equitivamente distribuídas (25%, respetivamente) entre as décadas de 40 e 70, sendo que houve uma empresa (8,3%) a sediar-se nas décadas de 20/30. Nenhuma das empresas teve a sua fundação nas décadas de 80/90.



**Figura 3** - Fundação da empresa (distribuição por décadas).

Finalmente, a Figura 4 traduz as respostas obtidas para as questões 1.3 - “A empresa é uma multinacional?” e 1.5 - “A empresa realiza atividades de I&D?”. No universo das 12 entidades, 3 são multinacionais (25%), ou seja, têm mais filiais dispostas noutras localizações extra-Portugal e 9 não o são (75%) (Figura 4A). Observa-se assim uma tendência inversa face ao domínio de multinacionais em solo português no que respeita a medicamentos comercializados, expectável pela imposição neste estudo de realização de produção no país (42). Das 12 empresas, 8 (66,7%) realizam I&D e as restantes 4 não o fazem (33,3%) (Figura 4B). Embora o setor farmacêutico seja aquele que mais tem apostado em I&D a nível mundial e europeu (43), o investimento em Portugal não é muitas vezes tido como comparável ao realizado na União Europeia (UE) (44). Mesmo assim, o número de empresas com atividades de I&D neste estudo parece ser significativo dentro da pequena amostra. De facto é de reconhecida importância para as empresas a necessidade de descobrir novos produtos e novos mercados, sendo líder através da inovação (42). Também é importante esta elevada proporção de empresas com I&D, uma vez que, como foi referido na introdução, a forma porventura mais natural de integrar o QbD no início do ciclo de vida de um produto fosse na sua fase de projeto/desenvolvimento.



**Figura 4** - Representação gráfica das empresas inquiridas: A- multinacionalidade, B- realização de atividades de I&D.

Cruzando estes dois tipos de dados, verificou-se a particularidade de, independentemente das empresas serem ou não multinacionais, a percentagem das que realizam I&D ser a mesma (66,7%) (Tabela 2). Assim a maioria delas, quer se encontrem exclusivamente sediadas em Portugal quer não, disputam a vanguarda da inovação com atividades de I&D. Mais uma vez, os dados vêm contrariar ideias pré-concebidas de que só as multinacionais apostam ativamente neste tipo de atividades e provam que as empresas nascidas em Portugal estabelecem uma vantagem competitiva ao arriscarem na sua própria I&D como forma de crescerem em lucro e em tamanho (42).

**Tabela 2** - Caracterização da amostra segundo a sua multinacionalidade e a realização de atividades de I&D.

|               |          | I&D       |           |
|---------------|----------|-----------|-----------|
|               |          | Sim n(%)  | Não n (%) |
| Multinacional | Sim n(%) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
|               | Não n(%) | 6 (66,7%) | 3 (33,3%) |

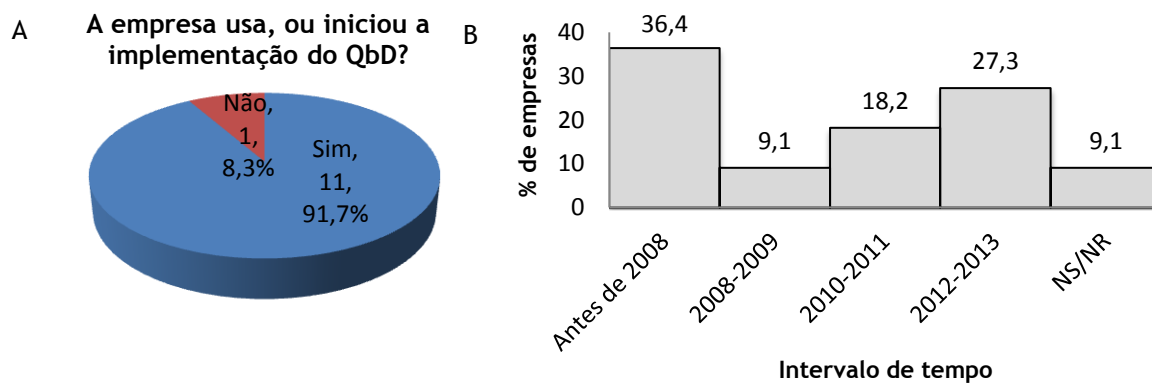
#### 4.2. Aplicação do Conceito *Quality By Design*

A segunda parte do questionário era constituída por um conjunto de 10 questões que incidiam sobre o conceito *Quality By Design*.

À pergunta 2.1 - “A empresa conhece o conceito “Quality By Design” (*QbD*) no contexto das diretrizes (*guidelines*) ICH Q8, Q9 e Q10?”, todas as 12 empresas (100%) afirmaram que sim pelo que todas elas continuaram a responder ao questionário. Se por ventura alguma delas desconhecesse tal facto, o questionário terminaria aí. Esta afirmação permite constatar, de uma maneira geral, que as empresas cujo *feedback* foi obtido, conhecem efetivamente o delineado nas diretrizes da ICH, estando por isso atentas aos procedimentos regulamentares subjacentes a este novo paradigma.

Na Figura 5 A e B está representada a percentagem de empresas que iniciariam a implementação do *QbD* e o intervalo de tempo, respetivamente. Como se constata da Figura 5A, apenas uma (8,3%) das indústrias respondeu negativamente à pergunta 2.2 - “A empresa usa ou iniciou a implementação do *QbD* (no desenvolvimento, otimização da produção de substâncias ativas/medicamentos e/ou métodos analíticos de controlo de qualidade)?”, ao passo que a esmagadora maioria, 11 (91,7%), já usam ou iniciaram a implementação do conceito.

A indústria não abrangida pelo conceito não respondeu às restantes questões, exceto à 2.10, que será descrita posteriormente. Todas as outras continuaram a responder ao inquérito.



**Figura 5** - Representação gráfica da percentagem de empresas que iniciariam a implementação do QbD (A) e em que intervalo de tempo (B).

Adicionalmente, pretendeu-se saber quando é que as indústrias que iniciaram a implementação do QbD ou começaram a usar as medidas, métodos ou ferramentas características do mesmo (questão 2.3 do questionário). Da Figura 5B, pode visualizar-se que das 11 empresas, 4 (36,4%) iniciaram a implementação antes de 2008, ou seja, antes da recomendação para a sua adoção publicada em anexo à *guideline* ICH Q8 em 2008. Nesta data foi pela primeira vez descrito o conceito de QbD numa *guideline* deste organismo. Desde então, um número crescente de empresas iniciaram a implementação das mesmas em cada ano: 1 (9,1%) no período 2008-2009 (logo após a recomendação para a sua adoção em anexo à referida *guideline*), 2 (18,2%) em 2010-2011, 3 (27,3%) em 2012-2013. Uma delas (9,1%) respondeu que não sabia ou não pretendia responder. O facto de algumas empresas recorrerem a ferramentas que pertenciam à abordagem própria do QbD muito antes da sua referência na *guideline* da ICH (2008), remete para a ideia de que a sua produção já contemplava o ciclo de vida do produto de forma integrada. Possivelmente, algumas destas empresas já teriam acompanhado as diretrizes que foram sendo introduzidas pela FDA (ver secção 1.3). Nos anos seguintes, a tendência observada foi de um crescimento exponencial da aplicação das ferramentas próprias do QbD. Isto pode sugerir que mediante a necessidade de harmonização instituída a nível mundial pela ICH e pelo ímpeto criado desde 2008 com este conceito, mais indústrias desta amostra começaram a aplicar os mecanismos facilitadores do QbD.

A amostra pode ainda ser caracterizada segundo outras variáveis em estudo (Tabela 3): todas as que realizam I&D e são multinacionais já usam o conceito QbD (100%). Não obstante, a maioria das empresas que não fazem I&D (75%) e as estritamente nacionais (88,9%) também já implementaram o conceito.

**Tabela 3** - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. a implementação do QbD.

|                      |           | A empresa usa ou iniciou a implementação do QbD? |           |
|----------------------|-----------|--|-----------|
|                      |           | Sim n (%)  | Não n (%) |
| <b>I&amp;D</b>       | Sim n (%) | 8 (100%)   | 0 (0%)    |
|                      | Não n (%) | 3 (75%)  | 1 (25%)   |
| <b>Multinacional</b> | Sim n (%) | 3 (100%)   | 0 (0%)    |
|                      | Não n (%) | 8 (88,9%)  | 1 (11,1%) |

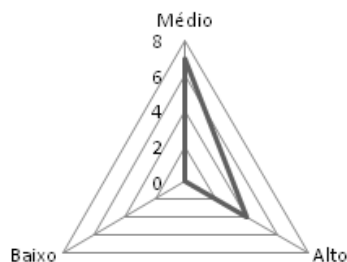
A Tabela 4 explicita que 50% das empresas que realizam I&D e 75% das multinacionais foram precoces na utilização das ferramentas (antes de 2008). As 3 que não fazem I&D e as 6 nacionais estão distribuídas pelos períodos temporais seguintes. Estas últimas seguem assim a tendência geral visualizada anteriormente. Mais uma vez, poderá presumir-se que as indústrias multinacionais e as que realizam I&D são aquelas que mais necessitaram de marcar a diferença com a utilização destas ferramentas antes da sua completa difusão pelo setor farmacêutico. Para que seja implementada uma visão vanguardista dos produtos, satisfazendo em pleno as necessidades qualitativas dos utilizadores, é necessário apostar em metodologias que sejam inovadoras em I&D. Talvez por isso, muitas empresas tenham recorrido a estes métodos por forma a atingir o estado desejado da manufatura ainda antes de 2008. Por outro lado, as multinacionais, pela colocação estratégica nos mercados internacionais, terão chegado à conclusão que existem benefícios quando se implementam estas ferramentas, nomeadamente a nível da harmonização e uniformização de processos e disseminação de conhecimentos nas múltiplas localizações onde operam. Já as que não realizam I&D e as nacionais não terão, porventura, sentido tanta necessidade de utilizarem estas medidas até à chegada da *guideline* reguladora do desenvolvimento farmacêutico. Contudo, à medida que o tempo foi decorrendo desde a publicação desta diretriz, mais empresas optaram por enveredar por estas ferramentas pela possível vantagem regulamentar.

**Tabela 4** - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. período de implementação das medidas/ferramentas do QbD.

|                       |          | Quando é que a empresa começou a usar as medidas/ferramentas próprias do QbD? |                   |                   |                   |               |
|-----------------------|----------|---|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
|                       |          | Antes de 2008<br>n(%)   | 2008-2009<br>n(%) | 2010-2011<br>n(%) | 2012-2013<br>n(%) | NS/NR<br>n(%) |
| <b>I&amp;D</b>        | Sim n(%) | 4 (50%)   | 0 (0%)            | 2 (25%)           | 2 (25%)           | 0 (0%)        |
|                       | Não n(%) | 0 (0%)  | 1 (33,3%)         | 0 (0%)            | 1 (33,3%)         | 1 (33,3%)     |
| <b>Multi-nacional</b> | Sim n(%) | 2 (66,7%)   | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 1 (33,3%)     |
|                       | Não n(%) | 2 (25%)   | 1 (12,5%)         | 2 (25%)           | 3 (37,5%)         | 0 (0%)        |

Prosseguindo no questionário, foi inquirido às empresas (questão 2.4) a forma como classificariam o grau de implementação das *guidelines* ICH Q8, Q9 e Q10. Das 11 empresas, 7 (63,6%) afirmaram que se classificariam no nível médio, encontrando-se a testar algumas das medidas/ferramentas sugeridas nas diretrizes. As restantes 4 (36,4%) classificaram o grau de implementação como alto, isto é, utilizam largamente ou já se encontram a implementar as medidas de uma forma sistemática e contínua. De notar que nenhuma delas classificou o grau de implementação como baixo, situação onde não teriam nenhum tipo de atividades

desenvolvidas neste âmbito, mas com uma equipa a analisar essa possibilidade. Assim, pode dizer-se que média,  $\bar{x}= 2,36$  e desvio padrão,  $s= 0,505$ , ou seja, o grau de implementação posicionou-se entre o médio e o alto (Figura 6).



**Figura 6** - Representação gráfica do n.º de empresas que se encontra em cada grau de implementação das *guidelines*.

Também esta questão foi alvo de análise, cruzando o facto de as empresas realizarem ou não I&D e de serem ou não multinacionais. A informação obtida da Tabela 5 indica que as indústrias que fazem I&D classificam-se equitativamente nos graus médio e alto (50%/50%) e as 3 que não o fazem no nível médio (100%). Das multinacionais, 66,7% pertencem ao nível alto. Grande parte das indústrias nacionais ainda só se consideram no nível médio (75%).

**Tabela 5** - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. o grau de implementação das *guidelines* na empresa.

|               |          | Como classificaria o grau de implementação das <i>guidelines</i> ICH Q8, Q9 e Q10 na empresa? |               |              |
|---------------|----------|---|---------------|--------------|
|               |          | Baixo<br>n(%)   | Médio<br>n(%) | Alto<br>n(%) |
| I&D           | Sim n(%) | 0 (0%)  | 4 (50%)       | 4 (50%)      |
|               | Não n(%) | 0 (0%)  | 3 (100%)      | 0 (0%)       |
| Multinacional | Sim n(%) | 0 (0%)  | 1 (33,3%)     | 2 (66,7%)    |
|               | Não n(%) | 0 (0%)  | 6 (75%)       | 2 (25%)      |

Um estudo baseado em inquéritos publicado pela *International Society of Pharmaceutical Engineering* (ISPE) apresenta as opiniões, exemplos e experiências reais dos benefícios do QbD na perspetiva de 12 indústrias farmacêuticas, sem recurso a estatística (45). Destas, 11 já usaram os elementos do QbD a vários níveis, afirmando que os objetivos são seguir a filosofia do QbD a longo prazo, produzir 100% dos produtos de acordo com o *framework* do QbD ou aplicar seletivamente elementos do QbD à produção de certos produtos. Os resultados aqui obtidos vão de encontro aos apresentados pelo estudo supracitado, uma vez que toda a amostra se situa no grau médio/alto com elevada implementação das *guidelines* e seus conceitos. Porém, os resultados obtidos divergem dos de um estudo efetuado através de inquérito pela *BioProcess International* a profissionais de empresas de manufatura biofarmacêutica (46). Neste, a maioria dos inquiridos classificou o grau de implementação como baixo, seguido de médio a alto, pelo que esta tendência negativa contrasta com a positiva aqui encontrada. Uma possível explicação prende-se com o facto de este estudo ter sido efetuado em 2011 e a aplicação do conceito QbD ter vindo a ganhar um significado cada vez maior até aos dias atuais. Por outro lado, o estudo representa a visão exclusiva de

empresas com foco nos biológicos, cujo *modus operandi* pode não ser extrapolável para outros tipos de produção existentes na indústria farmacêutica.

A pergunta seguinte do questionário (questão 2.5) era de escolha múltipla, onde as empresas especificaram as medidas, métodos ou ferramentas que estão a implementar no âmbito do QbD. Das 37 respostas obtidas, a que obteve maior percentagem de respostas foi métodos e ferramentas de avaliação e gestão do risco na qualidade (27%), seguida do uso sistemático de métodos estatísticos de “Design of Experiments (DoE)” (18,9%). Com a mesma percentagem (13,5%) encontram-se as estratégias de definição de QTTP no início do projeto de I&D dum produto, identificação de CQAs durante a fase de desenvolvimento de um produto e desenvolvimento ou implementação de ferramentas/estratégias eficazes na gestão do conhecimento que acompanhem todo o ciclo de vida do produto. Em penúltimo lugar foi referenciado o PAT (8,1%) e por fim outros tipos de ferramentas (5,4%) (Figura 7).

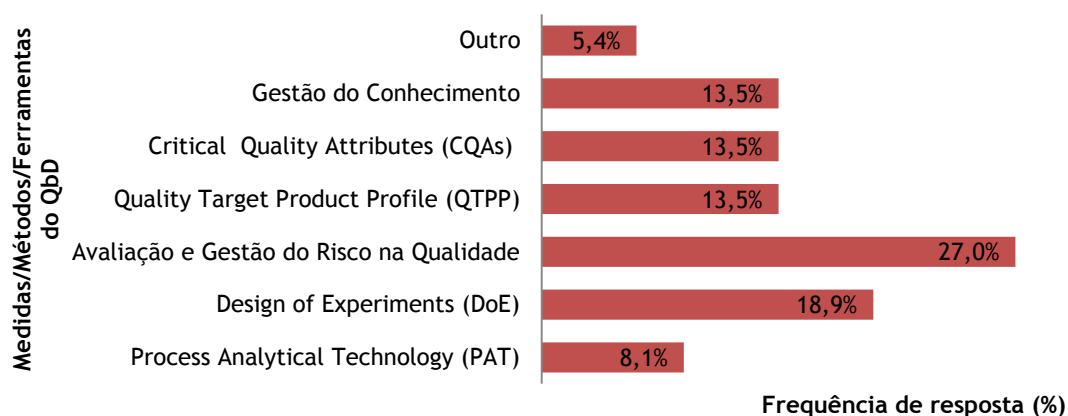
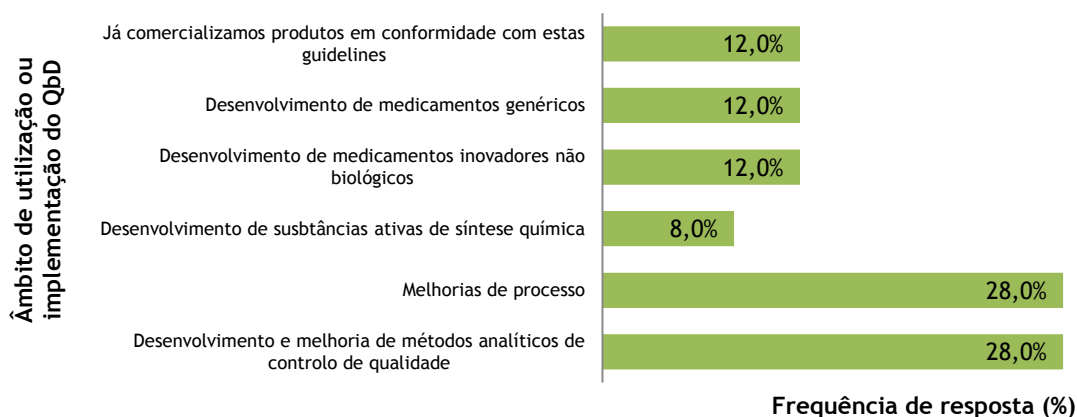


Figura 7 - Representação gráfica das medidas/métodos/ferramentas do QbD utilizadas pela amostra.

Estes resultados são semelhantes aos de um estudo realizado em 2012 pelo grupo focado no QbD e na performance do produto da *American Association of Pharmaceutical Scientists* (AAPS), com o objetivo de determinar o estado de adoção e perceção do QbD (35). As ferramentas que ocupam os lugares cimeiros e que mais foram utilizadas e reportadas pelos inquiridos da indústria são o DoE, a avaliação do risco e o QTTP, similarmente ao verificado na presente investigação. De modo equitativo em ambos os estudos, o PAT foi uma das ferramentas menos utilizadas. O estudo da ISPE também reporta alguns destes elementos/ferramentas que foram utilizados pelas companhias inquiridas, ainda que sem menções estatísticas. A referir: PAT, QTTP, DoE, CQAs, utilização de modelos matemáticos e estatísticos, compreensão do produto e do processo pela gestão do conhecimento e abordagem baseada no risco - todos eles também escolhidos na presente investigação por parte dos inquiridos (45).

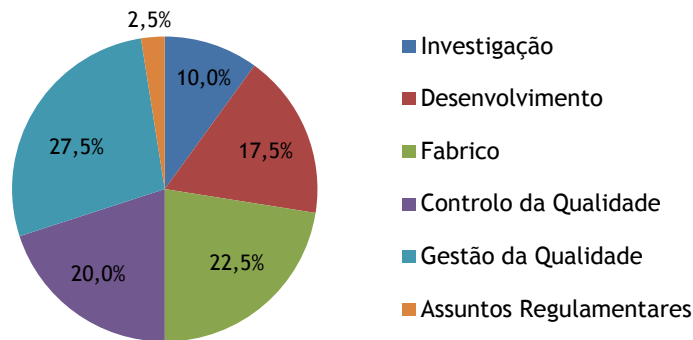
As empresas foram também questionadas acerca do propósito de utilização ou de implementação do QbD (questão 2.6). Por um lado, a Figura 8 demonstra que os âmbitos de utilização mais frequentes na amostra foram as melhorias de processo (seja de substâncias

ativas comercializadas ou de medicamentos autorizados), com submissão de alguns pedidos de “alteração aos termos de AIM” em conformidade, e o desenvolvimento ou melhorias de métodos analíticos de controlo de qualidade (ambos com 28%). Por outro lado, existem empresas que já comercializam produtos desenvolvidos e produzidos em conformidade com as *guidelines*, ou em que estas são aplicadas ao desenvolvimento de medicamentos genéricos e de medicamentos inovadores não biológicos (todos com 12%). Por último foi referido o desenvolvimento de substâncias ativas de síntese química (*off-patent* / “genéricas” ou inovadoras) (8%). Todas as outras hipóteses de resposta múltipla não foram contempladas por nenhuma indústria. Esta questão revelou que a implementação do QbD é utilizada amiúde por forma a desenvolver e melhorar métodos analíticos utilizados no controlo de qualidade e em melhorias gerais de processos. Assim, o conceito está a ser assimilado aos poucos nos modos de operação das indústrias.



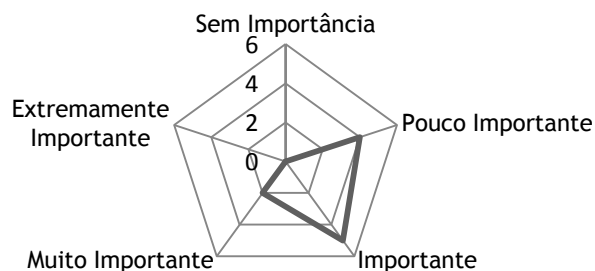
**Figura 8** - Representação gráfica dos âmbitos de utilização ou implementação do QbD utilizados pela amostra.

Com o objetivo de pormenorizar a influência do QbD e das diretrizes Q8, Q9 e Q10 subjacentes, foi pedido às indústrias para explicitarem quais os setores onde o conceito tem implicações neste momento (questão 2.7). Pela Figura 9, constata-se que o setor que obteve um maior número de respostas foi o da gestão da qualidade (27,5%), seguido do fabrico (22,5%), do controlo da qualidade (20%), do desenvolvimento (17,5%), da investigação (10%) e por último dos assuntos regulamentares (2,5%). Os resultados vão assim de encontro ao esperado, visto que o QbD pretende ser uma nova filosofia holística da qualidade, pelo que de facto ela está bem patente nos setores da gestão e controlo da qualidade. Para além disso, os passos inerentes à aplicação do conceito devem ser tomados desde a sua génese na inovação, passando por isso, nos setores da investigação, do desenvolvimento e mais acentuadamente em todo o processo de fabrico. Todavia, seria de esperar que o setor dos assuntos regulamentares tivesse um peso mais considerável, visto que é através deste que os pedidos de autorização e de alteração aos termos de AIM são requeridos. Para além do mais, é o setor que difunde e coopera com as agências reguladoras para a harmonização global de processos.



**Figura 9** - Caracterização dos setores das indústrias da amostra sob influência do QbD.

A oitava questão da segunda parte do questionário constituía uma *escala de Likert* de 5 pontos (47) para as empresas classificarem a perceção da importância do QbD, com expressão no nível de orçamento e/ou n.º de recursos humanos dedicados. A Figura 10 revela que toda a amostra se localiza no centro da escala e nenhuma das empresas ocupa os seus extremos, com 5 (45,5%) empresas a se classificarem no nível importante (nível médio de orçamento e/ou RH), seguida de 4 (36,4%) como pouco importante (nível baixo de orçamento e/ou RH). Finalmente, 2 (18,2%) das empresas consideram como muito importante (nível alto de orçamento e/ou RH) ( $\bar{x}$ = 2,82 e  $s$ = 0,751).



**Figura 10** - Caracterização a amostra em termos da perceção da importância do QbD (orçamento e/ou RH dedicados).

Apesar de todos os condicionalismos descritos anteriormente e mesmo sabendo que as amostras não são comparáveis, o estudo da *BioProcess International* (10) é sobreponível nalguns resultados com os aqui obtidos. Grande parte dos inquiridos afirmou que se colocava nos níveis “pouco importante” e “importante”, logo seguidos do “muito importante” - tal como se constata na presente investigação. Todavia, os extremos da escala (“sem importância” e “extremamente importante”) também foram opção de escolha para os inquiridos, algo não sucedido aqui.

Se os dados obtidos anteriormente forem cruzados com o facto de as empresas realizarem ou não I&D (Tabela 6), infere-se que uma maioria das que faz I&D se classifica como estando no

nível “importante” (62,5%), seguindo-se de duas no nível “muito importante” (25%) e uma no nível “pouco importante” (12,5%). Todas as que não realizam I&D encontram-se no nível “pouco importante”. Quanto à multinacionalidade, se por um lado duas das três multinacionais (66,7%) se classificam no grau “pouco importante” e a restante no “muito importante” (33,3%), por outro as indústrias estritamente portuguesas fazem-se representar predominantemente no nível “importante” (62,5%), duas no nível “pouco importante” (25%) e uma no “muito importante” (12,5%). Destas informações, deduz-se que o QbD é um conceito relevante e com implicações em larga escala nos RH e no orçamento que lhe é atribuído, quer nas empresas que realizam I&D, quer nas nacionais. Um dado não expectável é o nível baixo de fundos e RH atribuídos nas multinacionais. Salvaguardando-se o facto de se estar na presença minoritária de 3 multinacionais, poder-se-á supor que à medida que estas atingem dimensão significativa, o peso do investimento tenderá a diluir-se.

**Tabela 6** - Caracterização da amostra segundo a realização de atividades de I&D e a sua multinacionalidade vs. a percepção da importância do QbD.

|               |          | Como classificaria a percepção da importância do QbD pela sua empresa (orçamento e/ou RH)? |                    |                          |
|---------------|----------|--|--------------------|--------------------------|
|               |          | Pouco importante<br>n(%)   | Importante<br>n(%) | Muito importante<br>n(%) |
| I&D           | Sim n(%) | 1 (12,5%)  | 5 (62,5%)          | 2 (25%)                  |
|               | Não n(%) | 3 (100%)   | 0 (0%)             | 0 (0%)                   |
| Multinacional | Sim n(%) | 2 (66,7%)  | 0 (0%)             | 1 (33,3%)                |
|               | Não n(%) | 2 (25%)  | 5 (62,5%)          | 1 (12,5%)                |

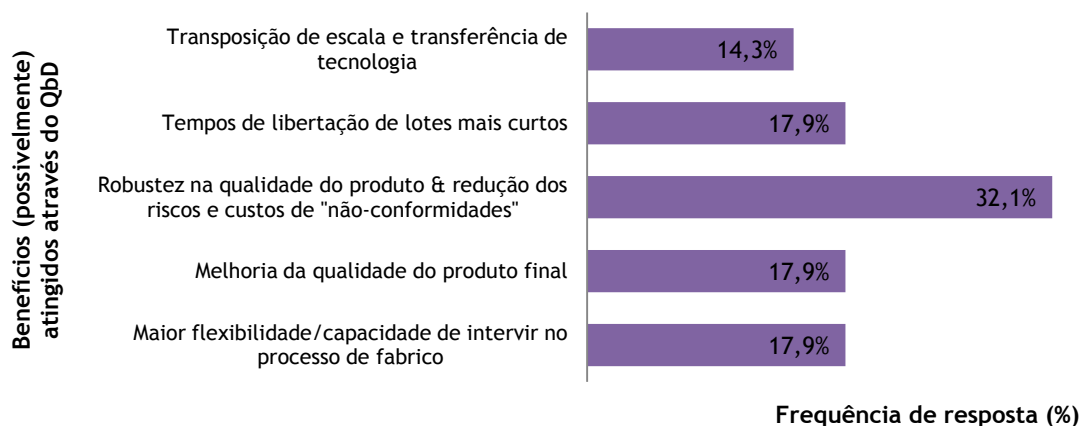
Pretendeu-se ainda caracterizar a amostra tendo em conta o grau de implementação das *guidelines* e a percepção do nível de importância (Tabela 7). Verificou-se que 3 das 4 empresas que consideram “pouco importante” o QbD (75%) classificam o grau de implementação como médio, encontrando-se a testar algumas ferramentas/medidas destas *guidelines*. Por outro lado, 4 das 5 empresas (80%) que consideram como importante a percepção da importância do QbD no seu seio, também classificam como médio o grau de implementação das medidas das *guidelines*. Como seria de prever, as duas empresas (100%) que responderam como “muito importante” quanto à percepção do QbD, atribuem o nível alto na implementação, isto é já usam largamente as ferramentas e de uma forma sistemática.

**Tabela 7** - Caracterização da amostra segundo o grau de implementação das *guidelines* vs. a percepção da importância do QbD.

|   |               | Percepção da importância do QbD pela empresa (orçamento e/ou RH dedicados)? |                    |                          |
|---|---------------|---|--------------------|--------------------------|
|   |               | Pouco importante<br>n(%)  | Importante<br>n(%) | Muito importante<br>n(%) |
| Grau de implementação das <i>guidelines</i> na empresa? | Médio<br>n(%) | 3 (75%)   | 4 (80%)            | 0 (0%)                   |
|   | Alto<br>n(%)  | 1 (25%)   | 1 (20%)            | 2 (100%)                 |

Foi também analisada a associação entre as variáveis “empresas que realizam I&D/empresas que não realizam I&D” vs. as categorias “baixa importância” ou “média/alta importância”, trabalhando-se uma tabela de dupla entrada de 2x2. A partir desta aplicou-se o *Teste Exato de Fisher* ( $p\text{-value}=0,024$ ) que demonstrou evidência estatística suficiente para afirmar a existência de associação nas variáveis em estudo, assumindo um nível de significância de 5%. Pode-se assim afirmar que o QbD é tido como importante nas indústrias que fazem I&D, isto é, as companhias que apostam neste tipo de atividade (de reconhecidos riscos, encargos e morosidade), auxiliam-se no QbD e direcionam também os esforços orçamentais e humanos em prol da implementação do conceito. O QbD poderá constituir, para estas empresas, uma aposta segura e fundamentada que sustente e acompanhe todos os passos dados na I&D, para que a médio-longo prazo sejam obtidos os proveitos da sua implementação.

A penúltima questão do inquérito inquiria sobre que benefício(s) a implementação do QbD trouxe ou acreditam poder vir a trazer à empresa (questão 2.9). Através da Figura 11, constata-se que a resposta que foi mais vezes escolhida pelas indústrias inquiridas foi a de “maior robustez na qualidade do produto final, com diminuição dos riscos de “não-conformidade” e custos associados” (32,1%). Seguiram-se várias respostas, todas com a mesma percentagem (17,9%): tempos de libertação de lotes mais curtos (maior produtividade), melhoria da qualidade do produto final e maior flexibilidade/capacidade de intervir no processo de fabrico (menor número de “pedidos de alteração” à AIM após a introdução do produto no mercado). Finalmente e com 14,3% de respostas, foi escolhida a “maior facilidade na transposição da escala e maior facilidade na transferência da tecnologia entre diferentes unidades de produção (devido ao maior conhecimento acerca do produto e do processo)”.



**Figura 11** - Representação gráfica dos (possíveis) benefícios atingidos pela amostra com a implementação do QbD.

É nítido que a robustez do processo é a mais-valia considerada, com a redução consequente dos riscos de “não conformidade” e dos seus custos, algo também verificado nos estudos da ISPE e da *BioProcess International*. Nestes, a motivação principal para a instalação do QbD foi

exatamente o conhecimento do produto e do processo e a melhoria na robustez do processo, tal como aqui verificado (45,46). A robustez do processo deve ser feita pela monitorização e avaliação contínua da performance e da qualidade do produto e ao nível das ações preventivas/corretivas. Ganho de robustez leva efetivamente à diminuição indireta dos custos, por aumento da faixa aceitável para as especificações das matérias-primas e por diminuição das ações corretivas e dos produtos rejeitados (10,16,36,45).

A melhoria da qualidade do produto final foi outro dos benefícios apontados neste estudo e nos da ISPE e da *BioProcess International* (45,46). Contudo, no trabalho aqui apresentado considera-se que a aplicação do QbD deverá conduzir a ganhos na robustez, na reprodutibilidade e na capacidade do processo que facilitarão a produção de produtos com a qualidade pretendida, algo que até aqui não era tão evidente na abordagem tradicional. Mesmo assim, isto não significa que antes do QbD a qualidade dos produtos postos no mercado fosse menor ou que os produtos não fossem os adequados para a aplicação pretendida. Significa apenas que através da nova abordagem há um reforço e uma demonstração clara dos componentes facilitadores/promotores da garantia de qualidade.

Outra das vantagens reportadas nos estudos da ISPE, da *BioProcess International* e também aqui indiretamente referida (pela diminuição dos pedidos de alteração à AIM), é a flexibilidade regulamentar ganha com o QbD (45,46). Ao recorrer a este, as empresas esperam alcançar um nível elevado de confiança junto das entidades reguladoras e demonstrar que as mudanças efetuadas ao longo do ciclo do produto advêm de um maior conhecimento do processo e do produto em si. Ao mesmo tempo, as próprias empresas começam a dotar-se das ferramentas necessárias que permitem um maior *empowerment* na gestão da inovação e conseqüente redução da carga regulamentar. Esta diminuição de *oversight* provém do estabelecimento de limites mais amplos no DS, pré-aprovados e acordados entre a agência e o requerente, dentro dos quais é possível ocorrerem modificações sem que seja necessário desencadear uma revisão ao pedido de AIM (36,48). Também as informações retiradas do estudo da AAPS reportam o segundo lugar obtido para a flexibilidade regulamentar, só ultrapassado pela melhoria do conhecimento do produto e do processo (35). Os resultados dos estudos e desta investigação sugerem que as empresas estão mais preocupadas em garantir assertivamente a robustez da qualidade do produto para satisfação das necessidades dos utilizadores (*patient-driven*), do que a satisfazer as expectativas regulamentares.

Os tempos mais curtos de libertação de lotes, com conseqüente aumento da produtividade, foi também uma das opções escolhida pelas empresas inquiridas neste estudo e por partes da amostra do *BioProcess International* e do ISPE (45,46). Com recurso ao QbD e ao *Real Time*

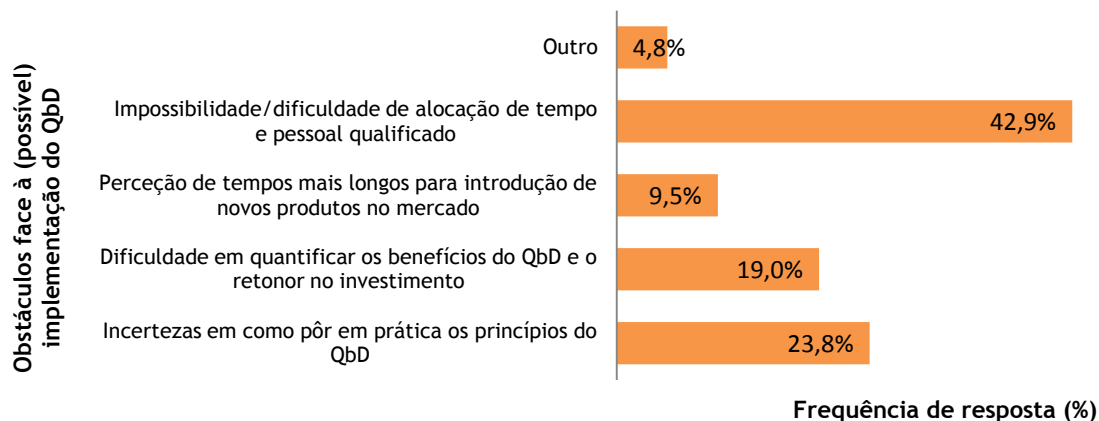
*Release Testing* (RTRT)<sup>13</sup>, as indústrias conseguem colocar os seus produtos no mercado rapidamente e com confiança, ganhando assim uma vantagem face aos seus competidores. Mais uma vez, a robustez do processo faz com que haja diminuição da sua variabilidade, do número de desvios por lote e do número de atípicos. Menos lotes rejeitados levam obviamente a uma maior eficiência, a menores custos e a um maior rendimento (36).

Por fim, foi referida a maior facilidade na transposição de escala e maior facilidade na transferência da tecnologia entre diferentes unidades de produção. Esta eficácia é devida ao maior e melhor conhecimento acerca da relação existente entre os parâmetros do processo e os resultados na qualidade e encontra-se também referenciada nos estudos da ISPE e da *BioProcess International* (45,46). Com o QbD torna-se mais fácil e mais rápido transferir a tecnologia para a produção, pela melhoria na colaboração entre as diferentes unidades da empresa e das práticas de fabrico. Há assim um *feedback* em ambos os sentidos entre a I&D e a manufatura, com discussão dos parâmetros-chave necessários à consistência da qualidade. Estes parâmetros implicam a compreensão das ligações existentes entre os CMAs, os CPPs e os CQAs. Este intercâmbio e integração de conhecimentos permitem a standardização dos métodos de trabalho, que poderão ser aplicados em qualquer unidade da indústria e que facilitarão o *scale up* (16,45).

A última questão do inquérito incidia sobre as dificuldades na implementação do QbD ou as razões da não implementação. A Figura 12 contempla as respostas obtidas na amostra, donde se destaca a impossibilidade/dificuldade de alocação de tempo e pessoal qualificado (42,9%). Esta foi também uma das preocupações, embora com um peso significativamente menor, que os participantes do *webcast* “Pharmaceutical Quality by Design: The Road Ahead” manifestaram e que se encontram descritas num artigo de revisão por Savic e colaboradores (23). Mais uma vez, não é feita qualquer menção acerca da seleção da amostra pelo que não podem ser tiradas ilações da comparação. Contudo, tanto neste inquérito como no da *BioProcess International*, é nítida a necessidade sentida pelas empresas que querem aplicar o conceito e às quais lhe faltam RH dotados de *skills* e líderes que demonstrem os benefícios a médio/longo prazo trazidos pelo QbD (23,46). Este recurso adicional também é mencionado no estudo da ISPE, onde duas das companhias mencionam a necessidade de pré-investir na formação e recrutar pessoas especialistas nesta área (45). Por um lado, este investimento na formação interna de RH poderá ser ele próprio consumidor de tempo. Por outro, poder-se-á supor que, pelo facto de muitas indústrias se encontrarem ainda na transição entre a abordagem tradicional e a melhorada pelo QbD ao desenvolvimento farmacêutico (3), ainda não dispõem do tempo necessário para redireccionarem totalmente o seu foco.

---

<sup>13</sup> RTRT: “A capacidade para avaliar e garantir a qualidade do produto intermédio e/ou final baseado nos dados do processo, que tipicamente incluem uma combinação válida dos atributos materiais e dos controlos do processo mensuráveis” (3)



**Figura 12** - Representação gráfica dos (possíveis) obstáculos sentidos pela amostra na implementação do QbD.

A segunda resposta mais escolhida foi “incertezas em como realmente pôr em prática os princípios do QbD” (23,8%). Com efeito, todas as partes envolvidas não sabem como se deverão articular entre si, isto é, as indústrias não têm uma base sólida sobre aquilo que o QbD é e necessita para ser aplicado, nem sabem ao certo quais os parâmetros que as agências reguladoras querem ver demonstrados nos pedidos de AIM (22). Para além disto, ainda existem incongruências dentro e entre os órgãos reguladores internacionais e falta de clareza na orientação da indústria (22). Esta incerteza vem também referida nos estudos da AAPS e da *BioProcess International*, mas com diferente importância atribuída, assim como é a principal objeção (ainda que indireta) no *webcast* acima referido (23,35,46). Neste último, grande parte dos consultados afirmaram que estavam preocupados com a falta de clareza sobre o que o conceito significa. É evidente que o desconhecimento parcial do QbD gera indubitavelmente a incerteza sobre de que forma o conceito é ou poderá ser aplicado.

Em terceiro lugar e com 19% do total de respostas, surge a “dificuldade de quantificar os benefícios do QbD e o retorno no investimento”. Este obstáculo perceptível pela amostra também se encontra referenciado no estudo da AAPS, no estudo da *BioProcess International* para biológicos e no *webcast* (23,35,46). Pode-se especular que, mais uma vez, esta resistência advém da falta de informação e do conhecimento limitado sobre as vantagens impulsionadoras da implementação do QbD. Se as indústrias reportarem os casos de sucesso existentes sobre este conceito, será mais fácil justificar os custos iniciais e demonstrar as mais-valias às restantes. Alguns destes casos estão descritos por várias companhias no estudo da ISPE (45), onde relatam que o retorno no investimento está evidenciado nos benefícios comerciais obtidos até à data. Outras empresas afirmam que a abordagem ao QbD já demonstrou efeitos positivos pela redução dos lotes rejeitados, de recursos necessários à investigação e de ações corretivas e pelo aumento da robustez dos produtos. São também descritas poupanças na ordem dos milhões de dólares. Todavia, outra empresa afirma que efetivamente há uma redução nos custos e nos recursos a longo prazo, mas estes benefícios só serão perceptíveis 2 a 3 anos após o lançamento do produto. Outra confirma que ainda é cedo

para tirar ilações pois o benefício não foi percebido até à data devido à experiência mínima. Finalmente, várias empresas reportam ainda não ter dados sobre o retorno no investimento. Há, portanto, benefícios claros no QbD, mas estes não são visíveis para a maioria, seja por falta de dados, por falta de valores monetários ou ainda por falta de casos de estudo indutores de impacto em todos os intervenientes (35).

A penúltima escolha recaiu sobre a “perceção de tempos mais longos para a introdução de novos produtos no mercado” (9,5%). Esta dificuldade é sentida indiretamente por algumas empresas no estudo da ISPE. Uma ressalva o facto de a prática demonstrar que demora mais tempo a obter aprovação por parte das agências reguladoras. Outras salientam que a submissão do portefólio do produto implica mais documentação e uma descrição minuciosa de todos os detalhes e passos (45). Uma vez mais, este obstáculo também esteve presente no inquérito da *BioProcess International*, ocupando o mesmo lugar que nesta investigação, bem como no *webcast* reportado por Savic e colaboradores (23,46). Se as empresas optarem por enveredar por este conceito devem ter em conta que, para além de o registo ser por si só um processo demorado, o desenvolvimento mais detalhado irá abrandar o lançamento no mercado. No entanto, a título pessoal a opinião é de que as eventuais perdas de lucro resultantes do lançamento tardio serão compensadas a longo prazo pelo desenvolvimento de um processo robusto que satisfaça os consumidores, a indústria e as agências reguladoras. “*Right first time*” é uma máxima que compensará a longo prazo tanto a nível económico como a nível regulamentar.

Finalmente uma das empresas respondeu que esta pergunta não era aplicável ao seu âmbito de trabalho, sendo que a mesma não aplicou o QbD. Por ser uma *Contract Manufacturing Organization (CMO)*, o seu cliente é que têm o foco no QbD. No entanto, está reportado num caso de estudo que o QbD aplicado às CMOs poderá levar a um melhor e mais rápido adquirir de conhecimentos (49). Num artigo publicado por Snee no jornal “*Pharmaceutical Outsourcing*”, o QbD é mais uma vez o elo chave para que as indústrias farmacêuticas e as CMOs utilizem uma linguagem comum e implementem métodos efetivos de comunicação, cooperação e operação dos processos de fabrico (50).

## 5. Limitações do Estudo

Os resultados observados neste estudo resultam de uma caracterização exploratória da amostra e não são, portanto, estatisticamente projetáveis na população. Seria portanto, necessária uma amostra significativamente maior, isto é, que fosse representativa da população, para que se extrapolassem conclusões na população com significado estatístico.

Para além disso, a listagem sobre o qual o estudo incidiu sofreu alterações no decurso do mesmo, havendo já uma nova versão (51). É, portanto, difícil acompanhar a evolução da população em tempo real.

Reconhece-se ainda o facto de o questionário ter omitido a descrição da *guideline* da ICH Q11 nas perguntas onde constavam as restantes diretrizes. Esta *guideline* só entrou na fase de implementação em 2012 e providencia os esclarecimentos adicionais à Q8, à Q9 e à Q10, já que diz respeito às substâncias ativas e não ao produto final (25). Esta omissão poderá ter influenciado a resposta das empresas que contemplam a manufatura de substâncias ativas. Contudo, foram contempladas na pergunta 2.6 as hipóteses de implementação do paradigma QbD ao desenvolvimento de substâncias ativas de síntese química e ao desenvolvimento de substâncias ativas de produção biológica/biotecnológica.

## 6. Conclusões e Perspetivas Futuras

O presente estudo teve como principal objetivo determinar o grau de perceção da indústria farmacêutica em Portugal acerca da utilidade de uma estratégia de desenvolvimento, otimização da produção e controlo/gestão da qualidade seguindo o conceito *Quality By Design* (QbD), o seu grau de implementação e as dificuldades sentidas pelas empresas.

Das 12 indústrias que responderam ao questionário, apenas uma não iniciou a implementação do conceito QbD, embora todas elas o conhecessem no contexto das *guidelines* da qualidade da ICH. Das 11 empresas que o implementam, 4 começaram a usar as ferramentas próprias do mesmo antes da sua recomendação para adoção no anexo à *guideline* ICH Q8 (antes de 2008). Após este ano, e bianualmente, o número de indústrias a adotar o conceito foi crescendo exponencialmente. Todas as empresas já se encontram no grau de implementação médio, testando algumas ferramentas (63,11%) ou no grau alto, usando-as de forma sistemática e contínua (36,4%). Quanto à perceção da importância do QbD em termos de recursos humanos e orçamento atribuídos, 7 (63,7%) empresas classificam como importante ou muito importante e 4 (36,4%) como pouco importante. Ficou ainda estatisticamente comprovado que o QbD tem importância nas indústrias que fazem I&D ( $p\text{-value} \leq 0,024$  assumindo um nível de significância de 5%). Considerando na pior das hipóteses que as empresas que não responderam não contemplem o QbD no seu dia-a-dia, contabilizando as 11 respostas afirmativas quanto à implementação contra potenciais 16 negativas, poder-se-ia ainda assim concluir que o QbD é já uma realidade de forte presença no nosso país.

As ferramentas próprias do QbD às quais as empresas mais recorreram foram métodos e ferramentas de avaliação e gestão do risco na qualidade (27%), seguida do uso sistemático de métodos estatísticos de “Design of Experiments (DoE)” (18,9%). O âmbito de utilização/implementação do QbD foi em melhorias de processo (seja de substâncias ativas comercializadas ou de medicamentos autorizados) com submissão de alguns pedidos de “alteração aos termos de AIM” e o desenvolvimento ou melhorias de métodos analíticos de controlo de qualidade (ambos com 28%). Os setores sobre os quais o QbD e as diretrizes da qualidade da ICH tiveram mais influência foram o da gestão da qualidade (27,5%) e o do fabrico (22,5%). O benefício mais referido alcançado pelo QbD, foi o de maior robustez na

qualidade do produto final, com diminuição dos riscos de “não-conformidade” e custos associados (32,1%). A maior desvantagem referida pelas empresas foi a impossibilidade/dificuldade de alocação de tempo e pessoal qualificado (42,9%). Na comparação efetuada com os outros estudos encontrados na literatura, conclui-se que nas empresas da amostra se faz uma utilização semelhante das ferramentas. Existiu também uma perceção dos benefícios qualitativamente semelhante à das outras empresas estudadas.

Em suma, as indústrias farmacêuticas em Portugal estão a par do novo paradigma, cujos procedimentos regulamentares são focados na harmonização e melhoria global da manufatura. Apesar da ambição em serem bem-sucedidas através desta estratégia integradora, as empresas ainda desejam dominar melhor o “*know-how*” e *skills* subjacentes ao QbD. Será portanto, essencial investir tempo e recursos humanos para que se passe dos conceitos teóricos à prática e se adquiram as ferramentas e competências necessárias para abordar eficazmente este conceito. A maioria das indústrias da amostra reconhece, portanto, que têm ainda um caminho a percorrer em termos de adoção do QbD e de demonstração dos seus benefícios. Adicionalmente, não é espectável que venham a retroceder neste caminho. Daqui se conclui ser por isso importante que a academia acompanhe este processo e que comece desde cedo a facultar aos estudantes de Ciências Farmacêuticas as competências necessárias para a utilização dos conceitos e ferramentas do QbD.

Este estudo exploratório deixa, em perspetiva, o interesse em se confirmar futuramente que de facto se concretize a tendência observada de uma forte implementação e importância do QbD em Portugal. Sugere ainda o interesse de se poder estender a investigação a outros países da União Europeia, estabelecendo comparações. Para tal seria contudo necessário encontrar estratégias para ultrapassar a dificuldade de conseguir a participação voluntária das empresas.

A realização deste estudo permitiu a elaboração de um poster apresentado no *IX Annual CICS Symposium* na Faculdade de Ciências da Saúde (Anexo IV).

## 7. Bibliografia

1. INFARMED I.P. Medicamentos de Uso Humano. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN) O. Consultado a 18 de dezembro de 2013.
2. INFARMED I.P. Saiba mais sobre ciclo de vida de um medicamento.2008. Disponível em [http://www.infarmedpt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/SaibaMaisSobre2pdf](http://www.infarmedpt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/SaibaMaisSobre2pdf) Consult a 8 dezembro 2013. (#2, Agosto).
3. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Pharmaceutical Development Q8(R2). 2009.
4. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances: Q6A. 1999.

5. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Quality Risk Management Q9. 2005.
6. Lionberger RA, Lee SL, Lee L, Raw A, Yu LX. Quality by design: concepts for ANDAs. *AAPS J* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Aug 13];10(2):268-76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2751376&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Hovione. Quality by Design já faz parte do ADN da Hovione. Hovione News Disponível em <http://www.hovionept.com/newsletter/hovionews32/files/hovionews32pdf> Consult a 8 dezembro 2013. 2011;(32):2.
8. Korakianiti E, Rekkas D. Statistical thinking and knowledge management for quality-driven design and manufacturing in pharmaceuticals. *Pharm Res*. 2011;28(7):1465-79.
9. Aksu B, De Beer T, Folestad S, Ketolainen J, Lindén H, Lopes JA, et al. Strategic funding priorities in the pharmaceutical sciences allied to Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT). *Eur J Pharm Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Sep 29 [cited 2014 Sep 12];47(2):402-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749874>
10. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2009 Jan;27(1):26-34.
11. Martin-Moe S, Lim FJ, Wong RL, Sreedhara A, Sundaram J, Sane SU. A new roadmap for biopharmaceutical drug product development: Integrating development, validation, and quality by design. *J Pharm Sci*. 2011;100(8):3031-43.
12. Raw AS, Lionberger R, Yu LX. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res*. 2011;28(7):1445-53.
13. Lourenço V, Lochmann D, Reich G, Menezes JC, Herdling T, Schewitz J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;81(2):438-47.
14. Eon-duval A, Valax P, Solacroup T, Broly H, Gleixner R, Strat CLE, et al. Application of the quality by design approach to the drug substance manufacturing process of an Fc fusion protein: towards a global multi-step design space. *J Pharm Sci*. 2012;101(10):3604-18.
15. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res*. 2008 Apr;25(4):781-91.
16. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771-83.
17. Berridge J. Overview: Quality By Design (QbD). *ISPE Knowledge Brief*. 2008;
18. Charoo NA, Ali AA. Quality risk management in pharmaceutical development. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(7):947-60.
19. FDA. Guidance: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. 2004;
20. Puchert T, Holzhauser C-V, Menezes JC, Lochmann D, Reich G. A new PAT/QbD approach for the determination of blend homogeneity: combination of on-line NIRS analysis with PC Scores Distance Analysis (PC-SDA). *Eur J Pharm Biopharm*. Elsevier B.V.; 2011 May;78(1):173-82.
21. Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol*. 2009 Sep;27(9):546-53.

22. Sangshetti JN, Deshpande M, Arote R, Zaheer Z, Shinde DB. Quality by design approach: Regulatory need. Arab J Chem. 2014;
23. Savic IM, Marinkovic VD, Tasic L, Krajnovic D, Savic IM. From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. Accred Qual Assur. 2012;17(6):627-33.
24. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Pharmaceutical Quality System Q10. 2008.
25. ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11. 2012.
26. ICH. Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4). Disponível em [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_9\\_10\\_QAs/Q-IWG\\_Q\\_A\\_R4\\_Step4\\_Nov.2010.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/Q-IWG_Q_A_R4_Step4_Nov.2010.pdf). 2010.
27. ICH. ICH Quality Implementation Working Group Points To Consider (R2) - ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation. Disponível em [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_9\\_10\\_QAs/PtC/Quality\\_IWG\\_PtCR2\\_6dec2011.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/PtC/Quality_IWG_PtCR2_6dec2011.pdf). 2011.
28. FDA. Guidance for Industry: Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers: Appendix Q&As from Training Sessions. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM313094.pdf>. 2012.
29. FDA. FDA, EMA announce pilot for parallel assessment of Quality by Design applications. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm247332.htm>. Consultado a 26 de agosto de 2014. 2014.
30. Ordem dos Farmacêuticos. Primeiras conclusões da avaliação paralela de Quality-by-Design. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst\\_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=7154](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=7154). Consultado a 26 de agosto de 2014. 2013.
31. FDA. EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality-by-Design applications: lessons learnt and Q&A resulting from the first parallel assessment. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/08/WC500148215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500148215.pdf). Consultado a 25 de agosto de 2014. 2013.
32. EMA. Questions and Answers on Design Space Verification. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/11/WC500153784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500153784.pdf). Consultado a 26 de agosto de 2014. 2013.
33. FDA. FDA-EMA extends pilot program of the QbD parallel-assessment. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm388009.htm>. Consultado a 26 de agosto de 2014. 2014.
34. Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products, part II: quality by design for topical semisolid products. AAPS J. 2013 Jul;15(3):674-83.
35. Cook J, Cruaños MT, Gupta M, Riley S, Crison J. Quality-by-design: are we there yet? AAPS PharmSciTech. 2014;15(1).
36. Roy S. Quality by design : A holistic concept of building quality in pharmaceuticals. Int J Pharm Biomed Res. 2012;3(2):100-8.
37. Veljanovski I. Integrating Quality by Design (QbD) in Medical Device Manufacturing - Concept, Benefits, and Challenges. Stevens Inst Technol.

38. INFARMED I.P. Entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias activas e laboratórios autorizados a efectuarem o controlo de qualidade de medicamentos. Versão de 31/05/2013. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\\_page.show?\\_docname=8844267.PDF](http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8844267.PDF).
39. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto. Legis Farm Compil. 2006;
40. European Medicines Agency - CHMP. Guideline on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentantion. (October 2007).
41. European Union. Regions in the European Union - Nomenclature of territorial units for statistics. NUTS 2010/EU-27. 2011.
42. De Carvalho L. Inovação e I&D na Indústria Farmacêutica Portuguesa - Caso BIAL. Faculdade de Economia da Universidade do Porto; 2007.
43. Comissão Europeia. The 2013 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. Eu R&D Scoreboard. 2013.
44. APIFARMA. A Indústria Farmacêutica em Números. 2012;(1ª Edição).
45. Kourti T, Davis B. The Business Benefits of Quality by Design (QbD). Pharm Eng Mag ISPE. 2012;32(4).
46. Johnston R, Lambert J, Stump E. An Industry Perspective on Quality By Design. Bioprocess Int. 2012;10(3).
47. Allen IE, Seaman CA. Statistics Roundtable: Likert Scales and Data Analyses. Quality Progress. Disponível em <http://mail.asq.org/quality-progress/2007/07/statistics/likert-scales-and-data-analyses.html>. Consultado a 16 de agosto de 2014. 2007.
48. Lolas AG, Rathore AS. Regulatory Challenges in the QbD Paradigm. BioPharm Int. 2012;25(9):44-53.
49. CMC Biologics. Quality by Design: A CMO's Perspective on Gaining Knowledge Faster and Better. Disponível em <http://www.cmcbio.com/Portals/0/CMC/docs/2013/09-QbD%20Final.pdf>. Consultado a 10 de setembro de 2014. 2013.
50. Snee R. Using Quality-by-Design to Enable CMO Manufacturing Process Development, Control and Improvement. Disponível em <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/37652-Using-Quality-by-Design-to-Enable-CMO-Manufacturing-Process-Development-Control-and-Imp>. Pharm Outsourcing. 2011;12(1):Consultado a 10 de setembro de 2014.
51. INFARMED I.P. Entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias activas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos. Versão de 11/04/2014. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\\_page.show?\\_docname=9834329.PDF](http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=9834329.PDF).
52. Instituto Português da Qualidade. Norma Portuguesa Sistemas de gestão da qualidade: Fundamentos e vocabulário (ISO 9000:2005). 2005;
53. INFARMED I.P. Fabricantes. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO\\_DE\\_ENTIDADES/FABRICANTES](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FABRICANTES). Consultado a 25 de julho de 2014.

# Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E. (Vila Real)

## 1. Introdução

O estágio curricular em farmácia hospitalar apresenta-se como uma etapa fundamental para a formação de qualquer jovem farmacêutico, promovendo a inserção do estagiário nos cuidados de saúde prestados a nível hospitalar. A decisão de efetuar este estágio curricular prende-se com o interesse pessoal nesta área e pelo reconhecimento da importância dos farmacêuticos e serviços hospitalares no circuito do medicamento. No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, tive o privilégio de estagiar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (doravante CHTMAD), no período compreendido entre 3 de Fevereiro e 28 de Março de 2014. Com o apoio de toda a equipa, desenvolvi atividades administrativas, de armazenamento, de controlo e de dispensa e distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Observei ainda a promoção da eficácia terapêutica e da importância da gestão e racionalização de custos. O objetivo deste relatório é demonstrar todas estas vivências e processos inerentes à Farmácia Hospitalar ocorridos nos dois meses em que integrei a equipa dos SF do CHTMAD.

## 2. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD

Os SF estão localizados na unidade de Vila Real do CHTMAD. Este centro é uma Entidade Pública Empresarial (EPE) que resultou da fusão do Centro Hospitalar de Vila Real (Hospital de S. Pedro)/Peso da Régua (Hospital D.Luiz I) com o Hospital Distrital de Chaves e o Hospital Distrital de Lamego (1,2).

### 2.1. Localização

Os SF centrais do CHTMAD localizam-se no piso 1 do edifício central em questão. Existe ainda a Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC) que funciona sob orientação da Direção dos SF, localizada no piso 0, mais concretamente no Centro de Oncologia (3). A sua alocação estratégica (junto ao hospital de dia e internamento de oncologia) permite uma maior coordenação e diligência inerentes a este mesmo serviço.

## **2.2. Horário de Funcionamento**

O horário de funcionamento dos SF é de segunda a sexta-feira, das 8h30 às 18h00 (1). Para além disso e de modo rotativo, é destacada uma farmacêutica de prevenção entre as 18h e as 24h nos dias úteis e das 9h às 24h durante fins-de-semana e feriados. A UCPC funciona todos os dias úteis, das 9h00 às 18h00, quer para o hospital de dia, quer para o internamento (3).

## **2.3. Gestão dos Recursos Humanos**

Os recursos humanos (RH) dos SF do CHTMAD estão formatados para suprimir todas as necessidades, sendo determinados com base numa estratégia delineada para os mesmos (4). Sempre que haja alguma lacuna nos RH, os existentes desdobram-se para efetuar os serviços com a mesma qualidade e celeridade. Nos RH destaca-se a presença da diretora dos SF, responsável da Unidade de Vila Real, Dra. Almerinda Alves, cuja atividade se encontra subordinada ao Conselho de Administração (CA) do hospital em causa. Sempre que não se encontre presente, as suas funções passarão a estar a cargo da Dra. Florbela Oliveira, uma das 8 farmacêuticas pertencentes a este serviço. Para além disso, os SF contam ainda com a presença de 8 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), 5 Assistentes Operacionais (AO) e 3 Assistentes Técnicas (AT), perfazendo um total de 23 funcionários.

## **2.4. Espaço Físico**

No primeiro dia do estágio, a Dra. Almerinda percorreu todas as áreas dos SF com as estagiárias e enumerou as funções de cada um dos colaboradores da equipa. Deste modo, pude observar que a disposição das diferentes áreas subjacentes aos SF permite a sua fácil intercomunicação. A planta dos SF, a descrição das várias áreas e seus materiais encontram-se no Anexo V.

## **3. Qualidade**

A qualidade constitui o “conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades implícitas e explícitas dos doentes” (5). Os SF do CHTMAD orgulham-se de ser certificados, desde dezembro de 2010, pela Norma ISO 9001:2008 (6) e de aplicar um Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) (7). Foi estabelecida uma Política de Qualidade (PQ) que permite não só ir de encontro às expectativas dos utentes, como também dos fornecedores, dos serviços clínicos e dos próprios colaboradores, através dum serviço rápido e de qualidade, com maior eficácia e eficiência. Constituiu-se também o Manual da Qualidade (MQ) cujos princípios estabelecidos devem ser seguidos obrigatoriamente por todos os colaboradores dos SF (7,8). Este descreve as linhas de orientação dos SF e os processos a adotar para assegurar a satisfação dos requisitos dos utentes e dos serviços (8). Devido ao seu caráter dinâmico e evolutivo é passível de ser revisto e atualizado com a colaboração de todos (7,8). Para além de certificado, o CHTMAD é também acreditado pela *Joint Commission International* (JCI), cujo processo teve início em outubro de 2005 e fim em outubro de 2010 (9,10). Esta acreditação pretende melhorar os

processos de cuidados ao doente, cobrindo requisitos em diferentes áreas como infraestruturas do ambiente assistencial, tratamento e medicação do doente, direitos e deveres dos doentes, a manutenção dos equipamentos, a formação dos profissionais, a gestão de emergências e o controle de infeção hospitalar (11). Embora a re-acreditação não tenha sido possível por restrições orçamentais, os SF continuam e continuarão a zelar pelo cumprimento dos requisitos supracitados. Neste âmbito e com o acompanhamento da Dra. Almerinda (gestora da qualidade da Unidade de Vila Real) pude observar de perto os benefícios da certificação e da acreditação e as mais-valias que os SF obtiveram desde as suas implementações.

### **3.1. Gestão de Infraestruturas**

A qualidade de qualquer serviço prestado é passível de ser influenciada pelas suas infraestruturas. Como tal, sempre que se suspeite do mau funcionamento de algum equipamento ou de meios associados ao espaço de trabalho, deve registar-se a ocorrência na “Ficha de Ocorrência” (12). Esta ficha, datada e assinada por quem a realiza, contempla: o nome do equipamento, se a origem da ocorrência é devida à manutenção, o tipo de avaria ou calibração e a descrição da ocorrência. No decurso da minha passagem pela UCPC, foi registada uma ocorrência devida à avaria do sistema de ar condicionado, essencial para manter a temperatura dentro dos limites, de modo a não afetar a estabilidade dos medicamentos nem a saúde da equipa de trabalho. De seguida procedeu-se ao registo da ocorrência, sendo de imediato chamada a assistência para reparação. Também a impressora de etiquetas deixou várias vezes de funcionar, pelo que também esta ocorrência foi reportada. Findo o processo as fichas de ocorrência foram arquivadas junto da restante documentação.

### **3.2. Registo e Análise de Erros de Medicação**

O registo de erros de medicação ou de potenciais erros é de extrema importância visto que podem ocorrer durante todo o circuito do medicamento, nos seguintes momentos: prescrição, transcrição, validação, preparação/dispensa, conservação/preparação e administração. Este procedimento tem como objetivo a identificação dos erros numa perspetiva formativa e de melhoria de qualidade e não punitiva, para correta avaliação das causas subjacentes e apresentação de propostas com estratégias de melhoria. Estas estratégias deverão ser apresentadas periodicamente ao Gabinete de Qualidade e apresentadas na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) pelo gestor do erro da medicação - neste caso a Dra. Almerinda Alves. O reporte é da responsabilidade de quem o deteta e deverá ser feito ao gestor do erro da medicação (13). A deteção deverá ser então notificada através do preenchimento do impresso “registo de erros de medicação”, do qual constam: datas de notificação e de ocorrência, o profissional que notifica, qual o tipo de erro e em que etapa do circuito do medicamento, e se o erro é do tipo A (circunstâncias que poderiam causar erro), do tipo B (ocorreu um erro mas a medicação não chegou ao doente) ou do tipo C (ocorreu um erro que

chegou ao doente). Durante o meu percurso nos SF, pude visualizar o preenchimento desta mesma ficha por medicação trocada nas gavetas de recurso (succinato de metilprednisolona vs. acetato de metiprednisolona). Este erro foi considerado do tipo B pois efetivamente ocorreu mas não chegou ao doente. Se por ventura ocorresse um erro do tipo C, este obrigaria a uma imediata avaliação clínica do doente e avaliação do erro.

## **4. Aprovisionamento**

### **4.1. Gestão das Existências e das Finanças**

Atualmente e face às adversidades sentidas a nível nacional com restrições e cortes orçamentais torna-se essencial realizar uma gestão ótima das existências e das finanças a nível hospitalar. Os SF não são exceção e ao constituírem por si só uma fatia dos encargos do CHTMAD, estão também eles cingidos às orientações provenientes do CA. Pede-se assim aos farmacêuticos, cuja aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos lhes compete, uma gestão equilibrada do capital ao mesmo tempo que garantem uma disponibilização qualitativa e quantitativamente eficaz dos medicamentos segundo as necessidades fármaco-terapêuticas dos doentes abrangidos por este hospital. O controlo e a gestão dos stocks são essenciais para evitar excesso de unidades (que se traduzem em empate de capital e espaço) e a rutura destes mesmos (insatisfação de todos os *stakeholders*). Este controlo tem em conta a rotatividade dos produtos, os prazos de validade, os preços, as perspetivas de consumo, os prazos de satisfação das encomendas e o espaço físico disponível para armazenamento. Embora todos estes parâmetros sejam controlados informaticamente e em tempo real, não se dispensa a contabilização física das existências segundo necessário. Foi observado o esforço diário realizado pela diretora técnica, em conjunto com as AT em prol duma gestão ótima do orçamento que é cedido aos SF pela administração hospitalar.

### **4.2. Critérios de Aquisição**

A seleção dos medicamentos a nível hospitalar deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital. Se outros medicamentos forem necessários e não se encontrarem no FHNM, deverá ser elaborada uma adenda a este último (14). Uma vez que a introdução de um novo medicamento ou produto farmacêutico à adenda só pode ser feita após parecer favorável da CFT e homologação do CA, é da responsabilidade do diretor do serviço o preenchimento do impresso próprio do INFARMED e pedido consecutivo de introdução (14,15). Este modelo requer que sejam analisadas as indicações terapêuticas propostas, os critérios de prescrição, bem como a justificação para a sua introdução, isto é, qual a mais-valia terapêutica em relação aos fármacos existentes em termos de eficácia, segurança e aspetos fármaco-económicos e ainda quais as referências bibliográficas que sustentam esta introdução (15).

Para análise dos consumos dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos, recorre-se aos stocks de alerta, pontos de encomenda e faltas detetadas pelos colaboradores, gerados a

partir do *software* Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), e que permitem a elaboração de uma “lista comum” em cada unidade hospitalar. A diretora dos SF de Vila Real é responsável pela seleção dos medicamentos nessa mesma lista, efetuando um juízo crítico e ponderando todas as variáveis que levem à efetivação de uma encomenda que não corresponda à realidade, isto é, deve ser tida em conta a sazonalidade, os custos da encomenda, da posse e da manutenção do stock, bem como uma possível rutura. Para além disto, as necessidades específicas de todas as unidades que integram o CHTMAD devem ser analisadas tendo em conta o volume de uma possível encomenda, o stock existente e a urgência do pedido. Poderá optar-se pela realização de uma transferência interna de armazém (p. ex. em situações de emergência ou se determinado produto se encontrar numa dada unidade do CHTMAD) ou pela elaboração de uma nota de encomenda (NE) (16).

Na transferência interna, as restantes unidades do CHTMAD (Chaves, Lamego, Vila Pouca de Aguiar e Peso da Régua) fazem chegar as suas requisições à unidade de Vila Real, que são processadas através do GHAF (pela lista comum) ou diretamente à Diretora dos SF de Vila Real por e-mail. Posteriormente, a medicação é aviada e conferida, tendo em conta a racionalização da mesma e a boa gestão de stocks, sendo depois enviada através dos motoristas do centro hospitalar até às diferentes unidades (16).

As NE são elaboradas pelas AT designadas para o efeito com base na seleção prévia da lista comum e através do GHAF (16). Para tal recorre-se ao Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (CAPS-SPMS), cujos contratos públicos de aprovisionamento se encontram vigentes. Este serviço permite que as AT comparem os bens e serviços que necessitam, sendo listados de acordo com os fornecedores, o preço unitário, o prazo de entrega, entre outros (17). A NE segue via modem para os fornecedores que oferecem mais benefícios. O arquivo das NE por ordem alfabética dos fornecedores é essencial para facilitar o acesso às que estão confirmadas e aquelas que estão pendentes (16). Se houver necessidade de adquirir um produto que não conste dos contratos públicos do CAPS-SPMS, caso o fornecedor habitual não esteja disponível ou seja o único para o produto necessário ou na eventualidade de se estar perante uma compra urgente ou de valores transacionais pequenos, poder-se-á recorrer a um processo interno de aquisição denominado “ajuste direto”. Nesta aquisição, os serviços de aprovisionamento do CHTMAD lançam um novo concurso onde analisam os fornecedores que conseguem satisfazer os requisitos pretendidos e aquele que oferece melhores condições, seguindo-se uma negociação direta.

Excepcionalmente, a aquisição de psicotrópicos, benzodiazepinas e estupefacientes segue normas próprias, isto porque juntamente com a nota de encomenda, deve seguir via correio, o original e duplicado do Anexo VII- modelo nº 1506 da INCM, da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, devidamente assinado e carimbado pela diretora (18). O duplicado deve ser carimbado

e devolvido pelo fornecedor aos SF, ficando o original na sua posse. Cada requisição pode apenas ser usada para um único tipo de substância.

Existe ainda o caso daqueles medicamentos que não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou que não constem do mercado nacional mas cuja entrada em Portugal pode ser feita após Autorização Especial de Utilização (AUE) concedida pelo do INFARMED (14). Segundo a Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março, o pedido de AUE deve ser apresentado pelo diretor clínico após passagem pela CFT e pelo CA (19). Logo que seja obtida a aprovação, deverá ser enviado o original da autorização ao fornecedor aquando da primeira aquisição (16).

Durante dois dias de estágio, segui de perto as tarefas desempenhadas por uma das AT designada para as encomendas. Fui acompanhando a elaboração de diversas NE para diferentes fornecedores e analisei em conjunto as características do catálogo de aprovisionamento que determinam a escolha de uns em detrimento de outros. Já no término do estágio, aquando da passagem da UCPC, observei um pedido de ajuste direto aos serviços de aprovisionamento efetuado pela farmacêutica responsável, efetivando um pedido de material clínico para a UCPC (batas e *spikes*). O ajuste direto teve em conta as características do produto que correspondiam ao suprimento das necessidades da equipa da UCPC. Pese o maior custo unitário por unidade de material clínico, o ajuste direto permitiu adquirir um tipo de produto que não constava do catálogo de aprovisionamento mas que assegurava as exigências pretendidas.

## **5. Receção e Conferência de Encomendas**

No início do mês de março e durante uma tarde, acompanhei todos os passos desenvolvidos para uma correta receção dos produtos, especialmente aqueles cujas especificidades obrigam a que o seu processamento só possa ser efetivado pelas farmacêuticas. A receção de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos é realizada em zona específica, sendo que todas as encomendas deverão vir, em primeiro lugar, acompanhadas da guia de transporte e/ou guia de remessa/fatura. Na generalidade, esta é efetuada por um AO e/ou TDT, sendo da responsabilidade deste último a revisão da conferência. Todavia, existem encomendas entregues numa embalagem lacrada, tendo estas que ser rececionadas exclusivamente pelas farmacêuticas, como é o caso dos fármacos de ensaios clínicos, hemoderivados, estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas. Às encomendas contendo estes últimos 3 tipos de medicamentos deverá ser anexado (ou enviado por correio) o modelo 1509 do Instituto Nacional da Casa da Moeda (INCM) devidamente preenchido e posteriormente arquivado pelos SF (20). Relativamente aos hemoderivados, a guia de remessa/fatura deve vir imperiosamente acompanhada do Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, conforme despacho n.º 5/95, de 25 de Janeiro (21).

Em todos os casos, verifica-se se o número de volumes entregues corresponde efetivamente àqueles referidos na guia de transporte e/ou guia de remessa/fatura, sendo posteriormente assinada e datada. Caso se verifique alguma inconformidade é solucionada a situação com o transportador. Seguidamente procede-se a uma verificação quantitativa e qualitativa, nomeadamente no que toca ao nº de unidades, lotes, prazos de validade e existência de certificados de análises e controlo de qualidade dos manipulados e matérias-primas. São analisadas todas as embalagens quanto ao seu estado de preservação, se os medicamentos frágeis vieram protegidos e se os tóxicos e inflamáveis vieram devidamente assinalados (20).

Medicamentos de frio são prioritários na receção e armazenamento, e como tal, deverá ser verificado se o seu acondicionamento durante o transporte ocorreu nas condições ideais, para que após conferência sejam armazenados devidamente (20).

Se houver desconformidades, é contactado o fornecedor e os produtos farmacêuticos são armazenados à parte dos restantes artigos até conseqüente resolução. Para finalizar todo o processo de receção, as AT registam as informações relativas a cada uma das encomendas no GHAF: quantidades, preços, lotes, prazos de validade e nº de fatura/guia de remessa (20).

## **6. Armazenamento**

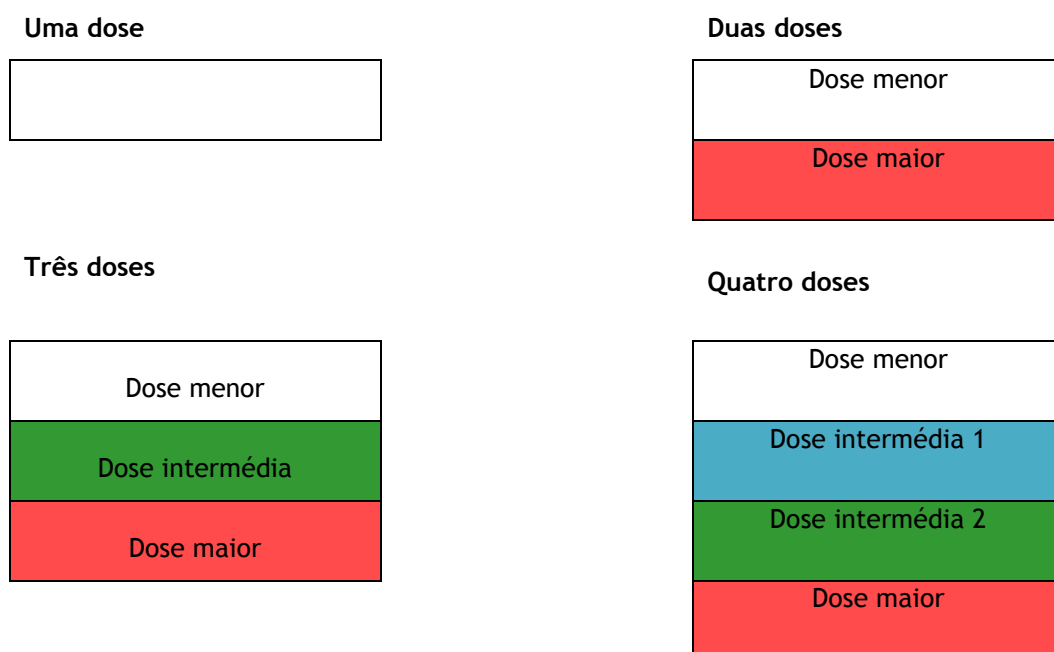
Independentemente da sua disposição nos SF, todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos são armazenados de modo a garantir a sua preservação em condições ambientais adequadas. Estas consistem na proteção da luz solar direta, na manutenção de uma temperatura inferior a 25°C e humidade inferior a 60% (22). Estes parâmetros são monitorizados continuamente através de sondas dispostas nos mais distintos espaços de armazenagem. Por sua vez, estas encontram-se acopladas ao software informático “Sirius Stockage Monoposte”, corrido num computador destinado exclusivamente a esse fim. Sempre que se detetem anomalias, o alarme acoplado a este último é ativado e emitido um alerta para que se possa proceder a uma rápida normalização. Caso os SF estejam encerrados, o alarme é soado na central telefónica do hospital e a farmacêutica de prevenção é contactada para averiguação (23).

O armazenamento contempla áreas distintas consoante o medicamento, dispositivo ou produto farmacêutico em causa, respeitando a regra de rotação de stocks - FEFO (*First Expire First Out*). Se forem verificadas validades iguais, entra em vigor o FIFO (*First In First Out*) (22). Mensalmente, é emitida uma listagem de produtos farmacêuticos e material de consumo clínico cuja validade expirará num período de 3 meses, sendo estes etiquetados com o alerta “atenção à validade”, para que sejam rapidamente escoados para os mais diversos serviços e restantes Unidades Hospitalares do CHTMAD (23,24). Se a redistribuição não for viável, o fornecedor deverá ser contactado para a possibilidade de devolução e posterior crédito ou

troca pelo mesmo produto com maior validade. Após expiração da data, os produtos farmacêuticos deverão ser recolhidos para contentor específico e incinerados (24).

### 6.1. Armazenamento Geral

O armazenamento dos produtos é feito em prateleiras ou gavetas com condições ambientais adequadas e de fácil limpeza (22). Existem ainda os armários *Kardex*, que funcionam como armários de armazenamento e de apoio à DDDU (Distribuição Individual Diária em Dose Unitária) assim como os *Pyxis*, sistemas automatizados de distribuição de medicamentos por stocks nivelados. Os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI) e a sinalética existente auxilia na prevenção de erros de medicação. Medicamentos com o mesmo princípio ativo mas diferentes doses, são rotulados com cores distintas, de acordo com o seu número (22). A escala de cores utilizada depende da dose do fármaco em questão (Figura 1):



**Figura 1** - Representação esquemática da escala de cores utilizada para distinção do mesmo princípio ativo com doses diferentes (adaptado de (22)).

Existe ainda uma outra simbologia colocada na cartonagem dos medicamentos, sendo que a presença do símbolo “✓” identifica os medicamentos devidamente rotulados e o símbolo “✕” significa caixa incompleta.

Os medicamentos rotulados são acondicionados na sua embalagem primária com identificação individual do seu princípio ativo, dose, do prazo de validade, e do lote ao qual pertencem. O símbolo “✕” indica que faltam unidades da embalagem primária e que não correspondem ao número total indicado na embalagem secundária. Ambas as sinalizações permitem também que não sejam utilizadas as embalagens de medicamentos nas quais não conste a rotulagem individual ou que ainda estejam completos. Globalmente, toda a sinalética constitui uma importante ferramenta de gestão dos stocks e controlo dos medicamentos, evitando o

desperdício e promovendo o seu uso racional. Sempre que era necessário algum medicamento para algum tipo de distribuição e sempre que uma nova embalagem era utilizada, fazia questão de colocar o símbolo “✖” na mesma e entregá-la aos AO para a sua rotulagem.

## **6.2. Armazenamento Especial**

Os SF dispõem de armazenamento especial para aqueles medicamentos que necessitem de segurança adicional ou pelas suas características particulares. São eles:

- Produtos inflamáveis e soluções desinfetantes - permanecem numa sala própria descrita acima, longe de fontes de ignição (22);
- Injetáveis de grande volume - guardados em armazém próprio, alocado paralelamente aos SF, para facilidade de acesso de e para os restantes serviços clínicos (22);
- Medicamentos de ambulatório - são armazenados nos SF em local segregado da restante medicação, para fácil acesso e dispensa (22);
- Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas e hemoderivados- armazenados no Centro de Informação do Medicamento (CIM), com fechos de segurança ou em cofres, só acessível às farmacêuticas (22,25);
- Medicamentos e produtos que necessitam de refrigeração - armazenados em frigoríficos, por DCI, associados ao sistema de controlo e registo automático de temperaturas (22);
- Citostáticos - armazenados em local seguro e de acordo com as suas especificidades (isto é, os que requeiram frio são armazenados em frigorífico exclusivo) (22,26). Encontram-se devidamente sinalizados com identificação de “citotóxicos” e “biohazard” (22,26);
- Medicamentos experimentais - encontram-se também no CIM, num armário destinado exclusivamente ao seu armazenamento bem como à documentação inerente (22);
- Matérias-primas - armazenadas em laboratório e separadas da área de medicamentos/produtos farmacêuticos recebidos da indústria (22);
- Concentrados de eletrólitos, material de penso, nutrição entérica e parentérica- dispõe de uma alocação segregada em prateleiras, que permitem um fácil acesso e maior discernimento (22).

## **7. Distribuição**

Os SF são responsáveis pelo processo em que o doente, em regime de internamento ou ambulatório, tem acesso ao medicamento certo, na quantidade e qualidade corretas. O tipo de distribuição a implementar em cada serviço deve ser discutido entre todas as partes intervenientes, por forma a assegurar as exigências de cada um deles e promover a racionalização da terapêutica.

### **7.1. Distribuição Clássica ou Tradicional**

A distribuição clássica ou tradicional é atualmente utilizada nos SF para aqueles serviços que necessitem constantemente de uma reposição de stocks no que concerne alguns tipos de medicamentos, desinfetantes e antissépticos, diluentes/solventes de grande volume, alguns materiais de penso e outros produtos farmacêuticos, não sendo assim dirigida a nenhum doente em particular. Os níveis de stock são previamente definidos pelo farmacêutico responsável, enfermeiro-chefe e diretor do serviço clínico em causa (14). Em dias específicos e em cada semana são rececionadas nos SF as requisições feitas pelos enfermeiros através do GHAF, oriundas dos diversos serviços clínicos. Após análise das quantidades e do stock em armazém, a medicação é preparada pelos TDT e distribuída pelos AO até aos serviços respetivos, onde a requisição é conferida pela enfermagem e devolvida aos SF (14,27). Paralelamente, as AT fazem a atualização de stock no GHAF e emitem uma guia de saída com as quantidades aviadas (27). A grande vantagem deste tipo de distribuição prende-se com a existência de um canal de escoamento e direcionamento muito facilitado, quer para os serviços quer para as outras unidades do CHTMAD. Não obstante, tem como inconveniente uma acumulação excessiva de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, que para além de tornar difícil o controlo dos prazos de validade, leva indubitavelmente a um maior desperdício (com todos os custos e encargos inerentes). Por outro lado e tendo em conta que não é particularizada para cada doente, não lhe é possível ao farmacêutico fazer o acompanhamento do perfil farmacoterapêutico.

Além de ter podido acompanhar a dispensa de medicamentos para restituição dos stocks de cada serviço clínico, auxiliei na preparação da medicação inerente às transferências internas para as restantes unidade do CHTMAD.

### **7.2. Distribuição Individual em Dose Unitária**

Foi durante a primeira semana de estágio que pude acompanhar o processamento do sistema DIDDU. Tudo começa com a prescrição médica, que é efetuada on-line através do GHAF (14). Posteriormente, é da responsabilidade das farmacêuticas a validação da prescrição que consiste na verificação da dose, frequência, indicações e contra indicações, via de administração, interações, duplicações de medicação e duração e ainda adequação do tratamento ao doente (14,28). A validação das prescrições foi um processo que pude acompanhar ao longo do estágio com as diferentes farmacêuticas. Sempre que detetada alguma inconformidade, incoerência ou mesmo prescrições incompletas ou pouco claras, o médico deverá ser contactado para proceder à sua reformulação (14). A este processo segue-se a elaboração do perfil farmacoterapêutico e subsequente processamento de dados que são enviados para o *Kardex* (28). Os SF beneficiam assim da utilização de dois *Kardex*, carrosséis verticais automáticos com elevada capacidade de armazenamento e facilidade de acesso a medicação de elevada rotatividade. Eles permitem a redução de erros, a racionalização de stocks e agilização na preparação, com diminuição do tempo destinado a esta tarefa (5). Os

*Kardex* interatuam com o GHAF, sendo as malas unidose preparadas pelos TDT de acordo com os dados disponibilizados por este mesmo *software*: nome do doente, serviço, nome do medicamento (por DCI) e stock desse medicamento. Existem também armários tradicionais com múltiplas gavetas para medicação unidose, às quais os TDT podem sempre recorrer durante a preparação das malas.

Quando existem produtos que não estão no *Kardex*, como medicamentos de frio, produtos de alimentação, soluções de grande volume (p. ex. soros), medicamentos de dosagens diferentes, material de penso e colírios, é emitido um mapa de produtos externos a preparar pelos TDT. Deverá constar a identificação do doente e no caso de existirem medicamentos de frio, estes só deverão ser retirados do frigorífico no momento da entrega, estando identificados com o nome do doente e indicação “Guardar no frigorífico (2-8°C)” (28). É também emitido um mapa de incidências (28) com os medicamentos que devem ser repostos pelos TDT no caso de rotura de stock nos *Kardex*. Caso haja medicamentos não disponíveis nos SF e/ou seja requerida uma justificação clínica, é enviada na gaveta do doente um alerta da farmácia, onde os serviços clínicos são informados do porquê da medicação ter faltado na DDDU (28).

Visto que durante a preparação da medicação podem existir alterações ao nível da prescrição, as farmacêuticas procedem à revalidação e os TDT à retificação da medicação na gaveta do doente em causa. Após preparação da DDDU, é da responsabilidade dos AO o transporte da medicação até aos serviços clínicos (28). Na enfermaria de cada serviço, efetua-se a conferência conjunta da medicação entre uma farmacêutica e um elemento de enfermagem com base no perfil farmacoterapêutico (14,28). No entanto, atualmente esta conferência está a ser realizada apenas por amostragem. Na eventualidade de ser detetada alguma não conformidade esta é registada e corrigida imediatamente (28).

Toda a medicação que segue nas malas é identificada pela DCI, dosagem, prazo de validade e lote e as malas são identificadas com o nome do doente, nº de processo e o serviço onde este se encontra (14). Estas são preparadas para um período de 24h, excetuando fins-de-semana e feriados, onde poderão ser preparadas para um período máximo de 72h (14,28). Na medicação fornecida em DDDU, todos os medicamentos que não foram administrados ao doente devido a alterações da prescrição médica, impossibilidades de administração, alta ou óbito, devem ser devolvidos aos SF. Esta medicação deve ser devolvida na gaveta da mala unidose ou em saco individualizado no dia seguinte à não administração, com etiqueta identificativa do doente e data de devolução (24). Na impossibilidade da devolução ser feita por doente (medicamento fora da gaveta, falta de recursos e/ou tempo), as revertências vão sendo anotadas diariamente numa listagem própria do serviço.

Em alguns dias, procedi também ao registo dessas revertências, no decurso das quais verifiquei as condições de preservação dos medicamentos (se eram p. ex. termolábeis), os

prazos de validade, a integridade de cada um dos fármacos e condições de rotulagem (24,28). Caso os medicamentos não estivessem conformes, estes eram descartados em contentor próprio de resíduos do grupo IV, para incineração. Medicamentos como benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes são da responsabilidade das farmacêuticas e com tal, pertence-lhes o re-armazenamento em local apropriado. As devoluções devem também ficar registadas na GHAF, no final do mês, para reentrada no stock e devem ser feitas por doente (24). No entanto, dado a escassez de recursos, estas são feitas por centro de custo. Coube-me o registo informático das mesmas no final de fevereiro, onde indiquei o centro de custo, o nome do serviço, a DCI, a dose e forma farmacêutica, o prazo de validade, o número do lote e o número de unidades devolvidas.

Para otimizar a DDDU, são emitidos diariamente nos *Kardex*, mapas de reposição com informação da medicação que está abaixo dos mínimos (28). Esta lista é recebida pelos AO que retiram do stock do armazém a quantidade de cada medicamento que é solicitado. Por sua vez, os TDT selecionam os medicamentos que pretendem carregar, aludindo também aos lotes e prazos de validade e construindo uma listagem de entrada com apoio do software do *Kardex* (29). Depois é o próprio *Kardex* que através da informação cedida, segue a sua ordem específica de carregamento, informando os TDT qual o medicamento a carregar. É ainda realizado um inventário e conferida a validade da medicação “antiga” existente nos *Kardex* versus aquela a ser introduzida, pois a medicação carregada deverá ter o mesmo lote e prazo de validade para maior controlo e gestão (28,29).

A DDDU demonstra ser assim um tipo de distribuição que prima pela segurança do circuito do medicamento. Permite a diminuição do risco de interações, proporciona um melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminui os erros de administração, de custos e desperdícios e faculta aos doentes maior tempo de cuidados de enfermagem (5).

### **7.3. Distribuição de Medicamentos por Reposição de Stocks Nivelados**

Após ter realizado a visita às diversas áreas da farmácia, uma das primeiras tarefas que me incumbida foi a da preparação de medicamentos para o *Pyxis*. No CHTMAD, a distribuição de medicamentos por reposição de stocks nivelados é feita com recurso aos equipamentos “*Pyxis Medstation 3500*”. Estes constituem postos avançados de fornecimento automatizado de medicação, dotados de sistema com stocks de segurança. A maioria dos serviços clínicos dispõe deste equipamento, sendo no entanto partilhado em serviços contíguos como Urologia-Ortopedia e Pneumologia-Unidade Intensiva de Doenças Infeciosas (UIDI).

Os *Pyxis* têm várias utilidades:

- Constituem “stock de recurso” em serviços que têm DDDU: nestes ele é utilizado em SOS e para retirar medicamentos a doentes que dão entrada fora de horário dos SF;

- Os serviços que não dispõem de DDDU, como ginecologia/obstetrícia, Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC), psiquiatria, têm o seu stock no *Pyxis*, sendo retirada toda a medicação necessária deste por doentes;

Antes da implementação do *Pyxis*, os produtos e os máximos e mínimos do stock, para um período de 3 dias, são acordados entre o diretor do serviço, o enfermeiro-chefe e a farmacêutica. Uma vez que este sistema é constituído por módulos, este poderá adaptar-se à quantidade, dimensão e necessidades de cada um dos serviços, sendo revisto periodicamente (27). Os *Pyxis* apresentam diversos tipos de gavetas com múltiplos níveis de segurança/controlo:

- Matrix - gavetas de baixo controlo - permitem o acesso a todos os medicamentos;
- Cubie - gaveta de controlo intermédio - permite acesso apenas a uma gaveta com um tipo de medicamento;
- Mini - gaveta de alto ou elevado controlo - permite armazenar psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, tendo várias divisórias onde os medicamentos são carregados um a um em cada divisória e sempre de trás para a frente. Embora tenha um controlo maior que as designadas de baixo controlo (pois têm menos divisórias que as matrix), permite o acesso a todos os medicamentos que dela constem aquando da reposição pela farmacêutica. No entanto, os restantes utilizadores só acedem ao número de secções corresponde ao número de medicamentos pedido;
- Carrossel ou “queijinho” - gaveta circular de médio controlo (superior à Cubie) e com várias divisórias; permite só o acesso a um medicamento após seleção informática, por rotação da mesma.

Os *Pyxis* podem ainda estar ou não acoplados a frigoríficos e a colunas auxiliares, cujas dimensões variam de acordo com as necessidades do serviço. No caso particular das colunas auxiliares, estas permitem o armazenamento de produtos com maior volume, distribuídos por várias prateleiras. O seu nível de controlo é considerado de baixo grau, pois permite o acesso a todos aqueles que se encontram armazenados. Como já referido acima, o *Pyxis* permite o armazenamento e retirada de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos. Como o controlo é extremamente restritivo, dispensa-se a necessidade do preenchimento do Anexo X - Mod.1509, sendo a prescrição e dispensa registadas no GHAF (25).

Os sistemas *Pyxis* de cada serviço encontram-se associados a uma consola central localizada nos SF, a partir da qual as farmacêuticas conseguem fazer a gestão dos níveis dos stocks, dos prazos de validade e outras alterações informáticas que achem necessárias. Diariamente as farmacêuticas dirigem-se à consola central para reposição dos stocks mínimos, através da emissão de listagens. Estas apresentam códigos dos medicamentos que confirmam as doses, as combinações e a forma farmacêutica solicitadas nessas listagens. Também participei quase diariamente nesta distribuição, que consistia em reconhecer os medicamentos segundo a DCI

e o código atribuído, procurando-os quer no armazém, quer na sala de distribuição e na área de inflamáveis.

Após a preparação da medicação necessária à reposição dos mínimos, as farmacêuticas dirigem-se a cada serviço, procedendo ao carregamento dos *Pyxis*, seguindo as regras FEFO e FIFO (27). Na segunda semana de estágio foi-me permitida a visita aos *Pyxis* da UCIC e da Cardiologia. Esta deslocação permite um maior controlo por parte das farmacêuticas de tudo aquilo que é cedido nos serviços que dispõe deste sistema, permite a deteção e correção de anomalias e permite ainda um contacto mais aproximado com o restante pessoal de saúde em cada unidade.

O *Pyxis* constitui assim um sistema que permite aceder ao tratamento do doente, fazer a gestão da medicação e a gestão da própria estação de trabalho. A acessibilidade faz-se por palavra-passe associada a número mecanográfico do hospital ou por biometria. As farmacêuticas conseguem aceder a todas as funcionalidades do *Pyxis*, o(a) enfermeiro(a)-chefe consegue aceder ao tratamento do doente mais a gestão da medicação e os enfermeiros só conseguem aceder à parte do tratamento do doente.

Finalizando, as vantagens do *Pyxis* pautam-se por, a curto prazo, melhorar a gestão dos stocks: permite o acesso por parte da farmácia ao registo de tudo aquilo que é retirado (quem retirou, que medicação, a que horas, para quem foi retirado e número da cama). A longo prazo permite uma maior redução de custos e de desperdícios para o hospital. A maior desvantagem é, talvez, o carregamento quase diário que é necessário realizar, devido aos níveis estabelecidos em cada um dos sistemas.

Com o desenvolver do estágio e da preparação da medicação deste sistema, efetuei com as farmacêuticas a reposição dos stocks de Psiquiatria, Medicina A e B, Urgência - Sala de Tratamentos, para além dos já referidos.

#### **7.4. Distribuição de Medicamentos em Regime Ambulatório**

Já na terceira semana de estágio, participei em todo o circuito que rege a distribuição dos medicamentos em ambulatório bem como a assimilação das normas e condutas de funcionamento. Esta distribuição constitui um dos pilares da farmácia hospitalar e visa a necessidade de existência de um controlo mais restrito em determinadas terapêuticas, quer pelos custos elevados que acarretam para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), quer por muitos destes medicamentos apresentarem margem terapêutica estreita, podendo culminar em efeitos secundários graves (30,31). Para além disto, este regime permite assegurar uma maior *compliance* dos utentes à terapêutica e permite o fornecimento de medicamentos cuja comparticipação só se verifica a 100% se fornecida em ambiente hospitalar (30,32).

São objeto de dispensa por parte dos SF medicamentos e dispositivos de acordo com a legislação em vigor. Todos aqueles que não têm suporte legal e são de uso exclusivo hospitalar só serão cedidos caso a caso, mediante aprovação do CA e da CFT, como sejam medicamentos “off-label” ou medicamentos com indicação clínica aprovada, casos sociais ou medicamentos experimentais de ensaios clínicos. Existe ainda a dispensa ao público de medicamentos que não são de uso exclusivo hospitalar, mas cuja dispensa só é permitida nos seguintes casos:

- A utentes submetidos a cirurgia de ambulatório, através do Decreto-Lei n.º 75/2013 de 4 de Junho (33) e por um período máximo de 7 dias. Deve ficar sempre registado nas receitas e no processo clínico do doente, o lote de fabrico e o prazo de validade. Ao utente é fornecida a medicação para o período determinado, assim como outras informações relevantes acerca da posologia e via de administração;
- A utentes com patologia abrangida por legislação específica;
- Sempre que na localidade não exista nenhuma farmácia comunitária;
- Quando as farmácias pertençam à Santa Casa da Misericórdia e já possuam alvará de venda ao público (30).

A maioria das receitas dos utentes do CHTMAD advém das especialidades/serviços de nefrologia, oncologia, pediatria, doenças auto-imunes, hepatologia e HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Aos utentes que realizam quimioterapia de urologia, é-lhes dispensado tratamento *per os* após verificação da realização do tratamento IV e da demonstração do cartão deste serviço com os dados respetivos e data da próxima consulta.

Deve-se zelar pela garantia da privacidade do atendimento bem como a confidencialidade dos dados (30), sendo que a dispensa pelas farmacêuticas hospitalares é realizada apenas se for apresentada prescrição médica eletrónica (31,34), que pode resultar de consulta externa especializada ou do hospital de dia (30).

No ato da dispensa, a farmacêutica procede à validação da prescrição pela observação dos seguintes elementos:

- Identificação completa do doente (n.º do cartão do cidadão ou n.º do utente);
- Identificação do serviço/especialidade, da instituição e do médico prescriptor;
- Legislação/despacho que suporta a cedência;
- Prescrição por DCI, qual a forma farmacêutica, a posologia, a via de administração e duração do tratamento;
- Data e assinatura do médico;
- Data da próxima consulta: essencial para prever e calcular a medicação necessária durante esse período. De referir que não é permitido aos doentes a dispensa de medicamentos se a data da consulta for vencida ou caso esta seja realizada no próprio dia, visto que a medicação pode estar sujeita a alterações (30).

A dispensa dos medicamentos é garantida até à próxima consulta, nunca ultrapassando os 2 meses (35). No entanto, sempre que a data da consulta ultrapasse esse período, deverão ser emitidas o nº de vias necessárias (30). Excecionalmente, a medicação para os doentes HIV só poderá ser dispensada para um mês (salvo indicação clínica em contrário). Este último caso é justificável para garantir um seguimento adequado da resposta à terapêutica e evitar deslocações injustificadas ou consultas médicas desnecessárias (36). Existem exceções que permitem dispensar a medicação para além do período estipulado, no entanto, estas devem ter autorização prévia do CA (30,35) (p. ex. períodos de férias, distância geográfica, atividades laborais).

Uma vez que os custos inerentes às terapêuticas tendem a ser cada vez mais atenuados, assim como a disponibilidade dos medicamentos, é dever dos SF e das farmacêuticas fazerem uma gestão controlada e eficiente de toda a medicação possível, por forma a cobrir as necessidades dos utentes do ambulatório - ainda que isso implique um maior faseamento e disponibilidade da terapêutica por período de tempo mais curto. Assim, as receitas “incompletas” que estejam parcialmente aviadas por falta de stock (deve ser registada a quantidade em falta) ou outros motivos, serão tratadas logo que possível. Estas permanecem pendentes e não serão arquivadas até serem totalmente aviadas, fazendo-se chegar a medicação ao doente conforme o acordado (envio pelo correio, pelos bombeiros, pelo cuidador) (30,35).

É essencial determinar se o doente iniciará um novo tratamento ou se se trata da continuação do tratamento de uma patologia crónica pois no primeiro ato de dispensa, deverá ser sempre o utente a dirigir-se aos SF para que lhe seja facultada toda a informação essencial acerca de terapêutica, após o que lhe é pedida a assinatura do termo de responsabilidade (30). No entanto, em ambos os casos é sempre revista toda a medicação concomitante e identificadas possíveis alterações de dose/medicamento ou interações medicamentosas (35). Os atos de dispensa seguintes poderão ser cedidos ao próprio ou ao cuidador, devendo este último mostrar sempre a sua identificação e revelar o grau de parentesco ou relação, para que fique registada a identificação do recetor (p. ex. familiar ou bombeiros) na receita ou no GHAF (30,35).

A dispensa da medicação deve ser sempre acompanhada de informação fármaco-terapêutica oral e escrita: via e modo de administração, posologia, horário das tomas, possíveis efeitos secundários e interações (30,35). Caso o medicamento necessite de refrigeração, o utente é informado acerca das condições de armazenamento, seguindo a terapêutica com um acumulador de frio e com a informação “guardar no frigorífico a 2-8°C” (35). As indicações deverão ser por fim complementadas com informação do horário de funcionamento e contacto telefónico dos SF (30).

No caso da cedência de medicamentos biológicos e citostáticos (terapia inicial ou ciclos de quimioterapia), também o lote e validade deverão ficar registados tal como na medicação para pós-cirurgia (35). Também na dispensa de medicamentos manipulados (p. ex. suspensão do IPO) devem ser registados os lotes internos e os prazos de validade. Isto permite uma maior rastreabilidade no caso de possíveis ocorrências. Se requerido pelos utentes e no caso da medicação biológica, é cedido ao utente um contentor amarelo específico e imperfurável para eliminação do material cortante e perfurante.

Após indicar a quantidade dispensada, o nº de identificação e a assinatura de quem levanta a medicação, a farmacêutica data a receita e regista o seu nº mecanográfico. Finalmente, é realizado o tratamento administrativo para débito de receitas e atualização de stocks. Após inserir os dados no GHAF, é gerado um número de Requisição de Ambulatório (RA) que deverá ficar registado na receita, sendo esta posteriormente arquivada em pastas próprias consoante a patologia em causa e por ordem alfabética do nome do doente (35).

## **7.5. Distribuição Individualizada e Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial**

São medicamentos sujeitos a legislação própria e que são distribuídos de forma individual a cada doente.

### **7.5.1. Hemoderivados**

Os medicamentos que são derivados do sangue ou do plasma humano estão sujeitos a contaminação e conseqüente transmissão de agentes infecto-contagiosos. Desta forma, estes produtos estão sujeitos a imposições legais mais restritivas, que garantem a sua rastreabilidade e permitem atestar a qualidade aquando da sua aquisição (37). Como referido anteriormente, os hemoderivados devem ser rececionados por uma farmacêutica e devem incluir na sua entrega o CAUL, que é emitido pelo INFARMED após análise criteriosa atestando a qualidade/segurança dos lotes em conformidade com as especificações aprovadas em processo de AIM (21,38).

Também a prescrição e dispensa seguem legislação específica (39) que garante a identificação e registo destes medicamentos e a possibilidade de investigar uma eventual relação de causalidade entre a deteção de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue e a sua administração. O registo é sempre feito no modelo próprio nº1804 do INCM, constituído por duas vias, uma via de serviço e uma via da farmácia (14). A via de serviço deve ser preenchida pelo serviço clínico representante e deve contemplar os parâmetros dos quadros A e B: identificação do médico e do doente, requisição/justificação clínica (hemoderivado, dose/frequência, duração do tratamento, diagnóstico/justificação clínica), assim como data e assinatura. Esta será posteriormente entregue nos SF pelo(a) enfermeiro(a) do serviço ou por um AO à farmacêutica responsável que confere o correto preenchimento dos campos e que

prosegue ao preenchimento do quadro C, do qual constam: o registo de distribuição atribuído, o hemoderivado/dose, a quantidade, o lote, o laboratório/fornecedor e a identificação do CAUL. Os SF dispõem ainda de impresso próprio (facilitador de um rápido acesso) para “registo de distribuição de hemoderivados” e que contempla o n.º de registo, o nome do doente, o serviço, a data/hora, o hemoderivado, o lote e a quantidade. A cedência do fármaco por parte dos SF assegura o seu correto transporte e identificação, pelo colante identificativo dos dados do doente e do serviço.

Chegada ao serviço em causa, a medicação é conferida e a requisição assinada por um elemento da enfermagem, após a qual é devolvida novamente aos SF para conseqüente arquivo (via da farmácia). Esta via é arquivada por um período de 50 anos. Por sua vez, a via de serviço é arquivada no processo clínico do doente (39).

Sob supervisão da Dra. Almerinda, efetuei a dispensa de albumina e registei todos os dados necessários, quer no modelo acima citado, quer na ficha “registo de distribuição de hemoderivados”.

#### **7.5.2. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas**

Este tipo de fármacos caracteriza-se por um controlo especial, cujo consumo ilícito é suscetível de causar dependência física e psíquica. Assim, todo o circuito reveste-se de uma segurança acrescida, desde a aquisição pelos SF, a prescrição do médico, passando pela dispensa por uma farmacêutica hospitalar até à administração. Segundo o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, é da responsabilidade do farmacêutico (neste caso da Dra. Almerinda) ou de quem o substitua, proceder à distribuição deste tipo de medicamentos (40). Esta distribuição segue normalmente via reposição de stocks nivelados - *Pyxis* - sendo os medicamentos retirados quando necessário, com o controlo de segurança subjacente a este sistema. Para os serviços que não possuam o *Pyxis*, a distribuição segue o estipulado na Portaria N.º 981/98 de 8 de Junho. Para cada substância ativa, dose e forma farmacêutica, deverá ser preenchido o Anexo X - Modelo 1509 do INCM pelo diretor do serviço em questão onde seja necessário a constituição de determinado stock. Estas requisições individuais servem para registo das várias administrações a doentes diferentes (18).

Aquando da administração, o(a) enfermeiro(a) responsável, deverá preencher os campos com o nome do doente, o número do processo ou da cama e a quantidade, terminando com a data e a assinatura. Deve ficar registado nas observações os medicamentos que não foram administrados ou quebras acidentais. Sempre que necessária a reposição do stock, a requisição deve ser devolvida aos SF, nos quais a farmacêutica confirma o correto preenchimento do referido anexo e regista as quantidades totais a dispensar, assina e data. Toda a documentação inerente a este tipo de distribuição, incluindo os anexos X, deverão ficar arquivados nos SF por um período de 10 anos, sendo que neste último caso, o original fica nos SF e o duplicado fica no serviço clínico em questão.

### 7.5.3. Fatores Estimulantes da Hematopoiese

Os Fatores Estimulantes da Hematopoiese (FEH) desempenham um papel preponderante no serviço de nefrologia e hospital de dia do CHTMAD, ao nível dos doentes insuficientes renais crónicos e transplantados renais. As eritropoietinas, pertencentes aos FEH, encontram-se devidamente legisladas pelos Despachos n.º 9825/98, de 13 de Maio (Acesso ao medicamento Eritropoietina Humana Recombinante) (41) e pelo n.º 10/96, de 16 de Maio de 1996 (Acesso à hormona eritropoietina, para os doentes insuficientes renais crónicos (IRC)) (42).

Diariamente, chega aos SF pela mão de um AO, uma requisição proveniente dos serviços acima descritos com os FEH que cada um dos doentes faz. É destacada uma farmacêutica que procede à análise dessa mesma requisição e que prepara de forma individualizada a medicação em questão. Alguns FEH necessitam de serem conservados no frio, e como tal, quando ocorre a sua dispensa, são transportados em malas térmicas com acumuladores de gelo. O registo dos lotes e dos prazos de validade por parte da farmacêutica é essencial, visto tratar-se de medicamentos biológicos, sendo assegurada assim a sua rastreabilidade.

### 7.5.4. Medicamentos Extra-Formulário e Utilização “Off-label”

Como já referido, sempre que seja necessário o uso de medicamentos extra-formulário, deverá ser preenchido por completo o impresso “Justificação de Medicamento Extra-Formulário” (donde consta o porquê de não considerar os medicamentos do FHNM adequados e os benefícios do medicamento requisitado), sendo que a falta deste implica o não fornecimento do medicamento e a responsabilidade do médico prescriptor (14). O FHNM é de carácter vinculativo, no entanto são abertas exceções por existirem patologias que requerem a utilização de fármacos que não se encontram incluídos neste guia.

Foram também observadas situações no decurso do tempo em que esteve presente na UCPC, onde ocorreram casos “off-label” e se recorreu à Justificação Extra-Formulário (ver Anexo VI). Ambas as situações padecem de autorização pela CFT e/ou Comissão de Ética hospitalar. Os pedidos através da justificação extra-formulário ocorrem quando os fármacos já são de segunda linha, quando apresentam riscos acrescidos para o doente ou devido à sua inviabilidade económica (são muito dispendiosos). Para tal, faz-se acompanhar o formulário com a prescrição médica, sendo que a farmacêutica responsável analisa a informação exposta e atesta-a baseando-se em referências bibliográficas científicas (Resumo das Características do Medicamento (RCM), artigos científicos, *guidelines*). De seguida redige a justificação inerente ao pedido, via e-mail, para que seja aprovado pelo diretor clínico. Nesta devem constar a indicação terapêutica do medicamento, as posologias para as quais o fármaco se encontra aprovado e o custo previsto da terapêutica com base no preço unitário de cada ampola e cálculo do nº de ampolas previsto para o ciclo de quimioterapia. Os casos “off-label” são aqueles onde ocorre “utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM” (43). Processam-se exatamente da mesma maneira que os anteriores, excetuando o facto de que a farmacêutica deverá também ter em

sua posse um relatório da consulta médica, descritivo da história clínica do doente na patologia oncológica em questão. O historial clínico efetuado pelo médico reporta ainda a adequação de um fármaco à indicação terapêutica, face ao caso particular do seu doente. Segundo circular informativa n.º45/CD, do INFARMED, compete à CFT e/ou Comissão de Ética do Hospital avaliarem a situação e pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes (43).

## **8. Farmacotecnia**

### **8.1. Reembalagem e Rotulagem**

A reembalagem de formas orais sólidas permite que os SF tenham disponível o medicamento na dose prescrita e de forma individualizada (i.e., na dose unitária sem necessidade de manipulações até à administração), garantindo assim a manutenção das distribuições em dose individual diária, clássica e stocks nivelados. A necessidade deste processo advém não só de a prescrição contemplar doses fracionadas do medicamento, ser necessária uma dose que não está disponível entre aquelas dos medicamentos constantes dos SF como também a não existência dos lotes e prazos de validade individualizados em cada dose unitária. Este braço da farmacotecnia visa assim minimizar os erros de administração e riscos de contaminação, bem como reduzir o tempo que a enfermagem despende na preparação da medicação, contribuindo assim para uma maior racionalização do medicamento. A reembalagem viabiliza a correta identificação do fármaco bem como a proteção dos agentes ambientais (44).

Para a reembalagem, os SF dispõem de uma área específica para o efeito (pertencente ao laboratório) e de uma reembaladora semi-automática à qual está acoplado um sistema informático que possibilita a programação de cada operação. A reembalagem é efetuada por um TDT sempre supervisionado por uma farmacêutica, sendo que antes da sua atuação e entrada na sala de reembalagem, deverá retirar todos os acessórios e colocar touca e máscara cirúrgica, efetuar a higienização das mãos e vestir uma bata limpa descartável. Posteriormente deverá limpar e desinfetar toda a bancada de trabalho e todas as zonas da reembaladora que contactem diretamente com o fármaco, com álcool a 70% (44). Findo o procedimento, deve verificar-se se o medicamento na área de reembalagem é o correto e se os dados relativamente ao mesmo foram devidamente inseridos no *software* (DCI/nome genérico, dose, forma farmacêutica, laboratório fabricante, nº lote de reembalagem e prazo de validade atribuído pelos SF). Deve-se ainda proceder à limpeza da reembaladora e das bancadas adjacentes para evitar contaminações cruzadas com os fármacos vindouros. Após a reembalagem, a farmacêutica valida a operação verificando se o rótulo está em conformidade com o produto final, procedendo à libertação do lote (44).

Quanto aos prazos de validade, se o medicamento permanece na sua embalagem original sendo depois reembalado, o prazo de validade mantém-se. Se o medicamento for manipulado

ou fracionado, não deverá exceder 25% do tempo restante entre a data de reembalamento e o prazo de validade do fabricante, até a um máximo de 6 meses (44).

Alternativamente e sempre que possível, procede-se à rotulagem manual, por parte dos AO, de medicamentos que, pela sua dimensão, não são passíveis de reembalamento. Estes são rotulados manualmente com etiquetas autocolantes, onde constam os mesmos elementos da reembalagem semi-automática, excetuando o lote e nome do fabricante. Posteriormente, deve ser registada a rotulagem em modelo próprio onde conste: DCI, dose, lote e prazo de validade; a data da rotulagem, rúbricas do AO e do TDT por supervisão. Em ambos os casos e para evitar erros, só é permitida a permanência de um medicamento de cada vez nas áreas de reembalagem e rotulagem e os invólucros das reembalagens. Os autocolantes da rotulagem excedentes devem ser descartados (44).

Pude acompanhar durante o estágio diversos momentos de reembalagem e procedi à elaboração de autocolantes e conseqüente rotulagem de inúmeros medicamentos, para inserção destes na ordem geral do armazém, no carregamento dos *Kardex* para a unidade ou ainda na dispensa de medicação através dos *Pyxis*.

## 9. Farmacovigilância

Visto que é maioritariamente a nível hospitalar que se desenvolvem terapias múltiplas e complexas, cabe às farmacêuticas dos SF do CHTMAD serem agentes da promoção da notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) à entidade responsável (INFARMED) e contribuírem ativamente na recolha de informação relativa a possíveis interações medicamentosas, incompatibilidades, uso indevido de medicamentos, entre outros. Os farmacêuticos devem assim constituir uma ponte entre os elementos da equipa multidisciplinar à qual pertencem e fomentar a documentação e registo de todos os casos inerentes à medicação. Devem ainda estimular os restantes membros da equipa a procederem eles mesmos à notificação das RAM e contribuir para o aumento da taxa de notificações, sem sofrerem represálias.

Neste estágio efetuei a notificação de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância através do portal *on-line* da Unidade de Farmacovigilância do Norte, envolvendo um fármaco citostático (ver Anexo VII). Posteriormente à receção da informação, o INFARMED conduziu uma nova avaliação benefício/risco do fármaco em causa e comunicou de novo qual o parecer e relação de causalidade atribuída à RAM em questão. Deste modo, a farmacêutica e eu tivemos um papel preponderante na notificação e a nossa pró-atividade pode determinar que no futuro não aconteçam novamente o mesmo tipo de RAM associadas àquele fármaco.

## 10. Informação sobre Medicamentos e outros Produtos Farmacêuticos

O farmacêutico tem o dever de se manter atualizado a nível dos seus conhecimentos teóricos, para que possa proporcionar informações concretas e precisas relativas ao uso de fármacos e outros dispositivos médicos, quer aos utentes quer aos profissionais de saúde do CHTMAD. Assim e sempre que seja necessário o esclarecimento de dúvidas relativas a algum fármaco, é efetuado um contacto aos SF por via telefónica, por escrito ou pessoalmente. De seguida a farmacêutica encarregue regista o pedido em modelo próprio, sendo-lhe atribuído um número sequencial e o ano em questão. Após o registo, é analisado o pedido de modo a verificar se já existe informação em base de dados ou se é um pedido novo. Quando se trata de uma questão inexistente, procede-se a uma pesquisa bibliográfica, como sejam livros e informações da indústria farmacêutica (bulas, monografias, RCM), ficando registadas no mesmo modelo as fontes de informação consultadas. Após filtração da informação pertinente, procede-se à elaboração da resposta neste mesmo pedido, sendo a informação elaborada arquivada em base de dados (45).

Foi ainda visualizada a resposta a um pedido de informação durante o estágio à farmacêutica de prevenção (Dra. Ana Rita Magalhães), efetuado por um enfermeiro, acerca da preparação das ampolas de colistina para subsequente administração (ver Anexo VIII). Nessa mesma noite a referida farmacêutica pesquisou fontes bibliográficas, tendo eu acompanhado na manhã seguinte o registo informático do parecer. A visualização permitiu a análise mais pormenorizada do modelo do pedido em questão: neste consta o tipo de abordagem (se é solicitada ou pró-ativa), a data, o prazo e tipo da resposta, o consultante, a questão levantada, os dados do doente (se aplicável), a área da consulta, a fonte de informação e a documentação enviada para a resposta (se aplicável), sendo no final datada e assinada.

Contudo, podem ocorrer situações onde a geração da informação ocorre de uma forma pró-ativa, isto é, os SF recolhem informação que acham pertinente relativa a algum assunto em concreto e fazem-na circular pelos diversos serviços (em papel, e-mail ou via internet) (45).

## 11. Ensaio Clínicos

Apesar do panorama atual respeitante à “fuga” de Ensaio Clínicos (EC) de Portugal para outros países da Europa (onde estes constituem muitas das vezes oportunidades únicas de acesso a tratamentos inovadores em saúde) e subsequente decréscimo quantitativo, o CHTMAD consegue atualmente ter em curso cerca de 7 ensaios clínicos. Estes encontram-se repartidos por diversos serviços - cardiologia, hepatologia, nefrologia e oncologia. Destes, alguns já se encontram em fase de *follow-up* e dois ensaios de nefrologia já estão completos. Na atualidade, a grande maioria dos ensaios clínicos são feitos em regime de *outsourcing*.

Segundo a lei n.º 46/2004 que aprova a lei da investigação clínica, para que um ensaio clínico possa efetivamente decorrer é necessário que este seja submetido pelo promotor à avaliação do rácio benefício/risco pelo INFARMED e pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) (46). Após avaliação positiva destes dois órgãos, cabe ao promotor e/ou investigador, submeter o projeto de investigação ao CA do CHTMAD para apreciação e à sua Comissão de Ética. Se tiverem o aval do CA, então o investigador e os seus colaboradores poderão iniciar o estudo no CHTMAD (47).

A farmacêutica responsável garante o cumprimento dos requisitos relativos ao circuito e armazenagem dos Medicamentos Experimentais (ME) e dos dispositivos utilizados para a sua administração. Este deve ser treinado pelo promotor quanto ao protocolo, processo de randomização, manuseamento dos ME, procedimentos de armazenagem, procedimentos de reconciliação dos ME e processos de devolução/destruição dos ME (48). A farmacêutica responsável no CHTMAD pelos EC é a Dra. Ana Rita Magalhães, que faz parte da equipa de investigação. Ela faz a receção dos ME em causa e toda a informação inerente ao processo que provém do promotor, preenchendo para esse efeito o modelo “Normas de instrução, de receção, dispensa e devolução do medicamento experimental” (49). Posteriormente verifica a conformidade dos ME, quer em termos qualitativos quer quantitativos, no que diz respeito à quantidade, nº de lote, prazo de validade, se o acondicionamento é o correto na sua embalagem e se as condições de temperatura e humidade são as adequadas e ainda o nº de randomização (se aplicável) (48,49). Qualquer anomalia detetada deverá ser reportada na “Ficha do Ensaio Clínico”. A guia de remessa é datada, assinada e arquivada no dossier do medicamento. A seguir, o promotor é posto a par dessa conformidade/não conformidade após receção via fax, IVRS (*Interactive Voice Response System*), IWRS (*Interactive Web Response System*) ou e-mail. Aquando do armazenamento, a farmacêutica deve registar a data de receção e o nº do kit, o nº de caixas, o lote, o prazo de validade e o nome da farmacêutica que conferiu os ME, tudo no modelo “Ficha de Ensaio Clínico” (49).

A dispensa dos ME deve contemplar todas as informações que sejam pertinentes sobre a administração dos mesmos. A farmacêutica deve também preencher um modelo de registo do ensaio, definido pelo promotor, onde consta o nº de centro de investigação, nome do investigador, iniciais do doente, descrição do medicamento, nº de randomização e outras informações definidas pelo protocolo. Regista-se a quantidade de medicamento distribuída, a data da distribuição e as suas iniciais ou rubrica para posterior validação pelo promotor (49).

Por último e após a administração dos ME, as embalagens vazias (blisters ou frascos) ou o próprio ME não administrado devem ser devolvidos, ficando registada a sua quantidade, com posterior armazenagem. Quando solicitado pelo monitor é feita a reconciliação do medicamento, isto é, o cálculo da *compliance*, seguida da sua devolução para destruição (49). Se desejado, os ME poderão ser destruídos mas só com autorização do promotor (48). Para a

devolução é preenchida uma guia de transporte também elaborada pelo monitor e assinada pela farmacêutica responsável (49).

Durante todo este processo, o monitor vai estando a par do decurso do ensaio, fazendo visitas periódicas à farmácia hospitalar e auxiliando a farmacêutica responsável nas boas práticas que deverão ser observadas. De salientar que todos os registos da dispensa, inventário, devolução e inutilização devem contemplar a data, a quantidade, o nº do lote, prazo de validade e o código atribuído e devem ser arquivados no dossier do medicamento guardado na farmácia. Para além dos registos, o dossier contempla ainda cópia do protocolo, cópia da brochura do investigador, cópia das instruções de randomização, cópia das aprovações, instruções da preparação dos ME e ainda instruções relativas aos ME dados aos participantes (48). Segundo o artigo 20º do Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril, toda a documentação relativa ao EC deve ser guardada por um período mínimo de 5 anos após a sua conclusão ou por um período superior, se determinado pelo INFARMED, pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), por acordo entre o promotor e o investigador (normalmente 15 anos) ou imposto para salvaguarda de outras exigências legais (50).

Durante o estágio tive a oportunidade de observar as fases de distribuição, recolha e reconciliação do medicamento experimental de um estudo de cardiologia. Presenciei a sua dispensa e a devolução dos fármacos restantes por parte do doente, efetuando-se a sua contagem e o seu registo, bem como o cálculo da *compliance*.

## **12. Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos - UCPC**

### **12.1. Introdução**

Durante duas semanas, próximas do término do estágio curricular, fui destacada para a UCPC para poder acompanhar de perto todo o circuito dos fármacos citostáticos. Foi uma oportunidade única e muito enriquecedora do ponto de vista profissional, uma vez que nem todos os hospitais têm esta vertente da farmacotecnia instituída, por falta de condições adequadas. A UCPC abriu a 20 de outubro de 2008 (51). A localização independente (52) garante que esta farmácia satélite satisfaz as necessidades do serviço clínico de oncologia, dispondo de recursos humanos e materiais essenciais à preparação de citostáticos. São do seu âmbito a preparação de quimioterapia para o Hospital de Dia Oncológico e Hematologia, internamento de Oncologia e Hematologia e ainda Hospital de dia de Medicina e medicação *per os* (51). A atuação neste espaço implica a vigência de uma estratégia interna que determina regras e procedimentos, regendo-se por um conjunto de requisitos técnicos e materiais (53). Salientam-se os modos de atuação no controlo da pressão, da temperatura e da humidade relativa, no controlo microbiológico e em casos de derrame de citostáticos (ver Anexo IX).

Esta unidade integra três farmacêuticas em regime de rotatividade mensal, sendo uma delas a responsável, bem como 4 TDT com rotação semanal. Como é sabido, a exposição ocupacional a citostáticos conduz a efeitos adversos na saúde (p. ex. genotoxicidade) (54). Este sistema permite que os membros destacados da equipa não estejam constantemente expostos aos citostáticos, devendo-lhes ser ainda garantida vigilância médica regular e exames periódicos pelos Serviços de Segurança e Saúde no Trabalho (5,55). A seleção dos RH assenta na premissa que de que grávidas ou mães a amamentar, bem como o pessoal que já tenha efetuado tratamentos de quimioterapia ou que tenha alergia a certos fármacos, estejam excluídos da preparação de citostáticos (5).

## **12.2. Espaço Físico e Equipamento**

A UCPC é constituída por uma sala assética, uma antecâmara (zona cinzenta) e uma zona negra. A descrição completa dos espaços, dos seus equipamentos e materiais encontra-se em Anexo V.

## **12.3. Circuito Integrado de Citostáticos**

Este circuito compreende todas as atividades relativas à receção, armazenamento, prescrição, validação, preparação/dispensa e administração de citostáticos (57).

### **12.3.1. Gestão de Stocks**

A farmacêutica responsável por esta unidade tem a seu cargo comunicar os pedidos de aprovisionamento relativos aos medicamentos, diluentes e reconstituintes, à diretora dos SF, para posterior efetivação das encomendas, segundo as necessidades de reabastecimento de stock (3). Para a encomenda de material clínico, é efetivado um pedido ao Armazém Geral do Hospital através do GHAF (requisição interna), visto que o primeiro é inerente a múltiplos serviços clínicos. O objetivo é obter uma maior racionalização de custos e uma gestão efetiva e controlada dos stocks, sendo que os cálculos e previsões de consumos de medicação são feitos semanalmente, consoante os tratamentos agendados para cada semana. A gestão de stocks aplica-se também ao escoamento de citostáticos para outras unidades hospitalares de fármacos que não possuem rotação para conseqüente empréstimo.

Da gestão dos stocks fazem também parte os débitos das prescrições por doente no GHAF, introduzindo-se os dados referentes ao dia de tratamento, episódio, centro de custo e diagnóstico originando um nº de requisição não - internados (RN). Os RN são anotados na folha de prescrição, datada e assinada pela farmacêutica, sendo arquivados.

Também são verificados quais os tratamentos do dia seguinte por forma a averiguar se existem ampolas de fármacos sobrantes suscetíveis de serem guardadas pelos TDT na Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) e que possam ser utilizados noutros ciclos de quimioterapia. Esta situação só é viável caso as condições de estabilidade físico-químicas dos fármacos sejam garantidas e se verifiquem em coordenação com o agendamento previsto.

### **12.3.2. Receção, Armazenamento e Gestão de Lotes e Prazos de Validade**

Após a encomenda, é feita a receção e armazenamento de citostáticos, diluentes, reconstituintes e material clínico, exatamente nos mesmos moldes que os anteriormente descritos na receção (58). Segue-se a sua conferência em termos de quantidades, lotes e prazos de validade, sendo os mesmos transportados até à UCPC pelos AO segundo as suas condições individuais de armazenamento mas sempre em malas plásticas com fechos laterais devidamente identificadas com o rótulo “Citotóxico” e “Biohazard” (59). Após este processo, a farmacêutica da UCPC regista os prazos de validade em documento próprio e armazena os medicamentos segundo as suas especificidades (p. ex. armazenamento no frio, proteção direta da luz) (3). Caso sejam rececionados fármacos provenientes de laboratórios novos, devem ser avaliadas e confirmadas todas as características do medicamento, nomeadamente a concentração, quais as características de armazenamento e estabilidade e qual o solvente de reconstituição.

A arrumação no armazém dos citostáticos ocorre também por DCI, tendo em atenção que a regra FIFO deverá ser seguida, visto que pode haver lotes diferentes do mesmo citostático e, como tal, não convém que as preparações sejam efetuadas com mistura de lotes.

Tal como os citostáticos, também se deve proceder ao registo dos lotes e respetivos prazos de validade em impresso próprio para os diluentes, reconstituintes e material clínico (60). A farmacêutica responsável deve assim garantir o controlo dos prazos de validade, de modo a garantir que os citostáticos não ultrapassem os 3 meses de antecedência do prazo a expirar (3). Caso seja verificada qualquer medicação a expirar, deverá ser comunicada à diretora dos SF (3), para que esta possa proceder ao contacto com a indústria farmacêutica em questão, no sentido de envio de novos fármacos com maior prazo de validade ou elaboração de nota de crédito. Na circunstância de o medicamento ter ultrapassado o prazo de validade, este é reencaminhado para o circuito dos resíduos.

### **12.3.3. Receção das Prescrições e Validação Farmacêutica**

As prescrições de quimioterapia são elaboradas pelos médicos (1º controlo) segundo impresso próprio “Folha de Prescrição de Quimioterapia - Hospital de Dia/Internamento” (ver Anexo X) e deverão estar de acordo com os protocolos de terapêutica antineoplásica previamente aprovados pela Comissão de Coordenação Oncológica e pela CFT do hospital (61). No entanto e antes da prescrição, todos os doentes sujeitos a quimioterapia são submetidos a análises e exames, garantindo a sua viabilidade para prosseguirem com o tratamento. Caso algum dos parâmetros não esteja correto, a sessão é remarcada para outra data. Consoante os dias da semana, geralmente é feita uma tentativa de agrupamento de todos aqueles doentes que fazem determinado ciclo de quimioterapia para um dia da semana específico. Isto permite uma melhor gestão e conciliação dos ciclos de quimioterapia com o número de cadeiras/camas disponíveis, bem uma maior racionalização dos fármacos usados.

Após aval do médico, a informação é transmitida à enfermagem e a prescrição (bem como o colante dos dados do doente) é entregue pela AO à farmacêutica para proceder à sua validação, preparação e posterior anotação no livro de registos.

A correta validação e interpretação da prescrição pela farmacêutica (2º controlo) são essenciais no circuito dos citostáticos. Esta consiste em: verificar se a prescrição está de facto de acordo com o protocolo e se é coerente com o diagnóstico. Devem também ser confirmados os dados do doente (nº do processo clínico, idade, peso), o regime quimioterápico em questão, nº de ciclos previstos e as fórmulas de cálculo necessárias ao ajuste das doses (62). A folha de prescrição deve ainda ser obrigatoriamente assinada e datada pelo médico prescriptor (58).

O tratamento deve conter o fármaco por DCI, via e velocidade de administração, tempo previsto para perfusão ou *bolus*, solução de diluição ou reconstituição a usar. Consoante o ciclo de quimioterapia, é necessário confirmar as doses (segundo a *Area Under the Curve* (AUC), superfície corporal, *clearance* da creatinina), avaliar a compatibilidade com soluções de lavagem, soros de diluição e outros fármacos e apurar se a pré-medicação e pré-hidratação são as adequadas (quando aplicável) (p. ex. no caso da cisplatina há que manter o débito urinário por forma a garantir a eliminação deste fármaco sem causar dano renal ao mesmo tempo que é garantida a eficácia terapêutica) (61). Sempre que haja alterações de doses de ciclos prévios, estas devem ser justificadas, principalmente quando se trata de aumentos de dose, pois há uma maior suscetibilidade de toxicidades cumulativas ou imediatas. Finalmente, também os intervalos entre ciclos deverão ser verificados (p. ex. no caso da *trastuzumab*, se o doente falhar um ciclo terá de fazer novamente a dose de carga, começando de novo).

É de salientar que caso existam erros ou dados incompletos ou incoerentes na prescrição, assim como dúvidas inerentes por exemplo, à dosagem do fármaco, o médico deverá ser notificado e deverá ser pedida uma nova prescrição ou deverá esclarecer a farmacêutica (61). No decurso do estágio, foram verificadas situações em que os médicos prescritores foram abordados pela farmacêutica no sentido da promoção da racionalização das ampolas, visto que o seu custo é muito elevado e o desperdício poderá ser ainda maior. Foi então pedido, se haveria algum inconveniente na redução da dose, mantendo, claro está, a mesma eficácia terapêutica.

#### **12.3.4. Preparação de Citostáticos**

Seguidamente e após validação, segue-se a preparação do rótulo e do tabuleiro. Do rótulo (ver Anexo XI) elaborado em modelo próprio, devem constar indicações essenciais para a preparação do citostático pelos TDT: dados respeitantes ao doente, data e hora de preparação, fármaco, dose e volume, tempo previsto de perfusão, solvente de diluição adequado e respetivo volume, volume final de administração, condições de estabilidade,

ritmo e via de administração e ainda observações (quando necessárias à segurança da preparação e administração) (61,62). Deve ser indicado à farmacêutica responsável, o TDT operador e o TDT de apoio.

Entretanto, os TDT responsáveis pela preparação dos citostáticos (TDT operador e TDT de apoio) devem utilizar o Equipamento de Proteção Individual (EPI) na zona negra (calças, túnica, bata e socos) e devem proceder à desinfecção das mãos e antebraços (63). Assim que entram para a antecâmara, devem colocar uma bata esterilizada impermeável, touca, pés plásticos, óculos bem como o primeiro par de luvas (nitrilo) (63). Finalmente, ambos prosseguem para a zona branca, colocando o segundo par de luvas esterilizadas (latex) (63). Antes de qualquer procedimento, procede-se à limpeza da zona branca (das bancadas e superfícies) com gazes embebidas em álcool e é colocado um pano esterilizado, descartável e impermeável (denominado “campo”), acima do qual se efetuam as manipulações e que se encontra de baixo da CFLV (63). Enquanto o TDT operador é responsável pela preparação dos citostáticos, identificação dos fármacos e conferência do rótulo e material necessários, o TDT de apoio confere o material vindo do exterior, limpa-o, faz a conferência dos cálculos constantes no rótulo, confere as medições efetuadas pelo TDT operador e faz a rotulagem, acondicionamento e transferência para o exterior (58).

Para que a preparação seja executada é necessário que após os cálculos efetuados pela farmacêutica, seja elaborado o rótulo e seja preparado um tabuleiro. Deste tabuleiro constam o citostático em questão despojado de cartonagem (o princípio ativo deve ser sempre confirmado), o rótulo identificativo protegido por uma capa plástica, os solventes de reconstituição e diluição e ainda o dispositivo de administração (sistema) (64), sendo que o material deverá ser selecionado em função do tipo de apresentação do citostático e/ou do volume de solução a diluir (62,64). A compatibilidade entre o medicamento, os diluentes e o sistema deverá ser garantida, segundo as particularidades de administração e características de estabilidade (64). Não devem ser fornecidas ampolas de diferentes laboratórios devido à diferença de excipientes e possíveis incompatibilidades. Seguidamente faz-se uma primeira descontaminação com álcool a 70°C e coloca-se o tabuleiro dentro do transfer até ao interior da sala assética (64).

Após a atuação por parte da farmacêutica, cabe ao TDT de apoio não só conferir o material vindo do exterior da zona branca (adicionando outros dispositivos necessários: agulhas, seringas, spikes) como também os cálculos constantes do rótulo (dupla verificação) (62,64). Posteriormente, também o TDT operador confere o rótulo (ordem de preparação) e procede à elaboração segundo o mesmo, escrevendo o nome do fármaco, o volume e o nome do doente para validação pela farmacêutica (64). De referir que as medições e procedimentos efetuados pelo TDT operador são conferidas pelo TDT de apoio, sendo também conferida a qualidade de preparação (quanto a partículas suspensas, aspeto e coloração) (62,64).

Seguidamente os citostáticos são acondicionados pelo TDT de apoio em sacos opacos para proteção da luz e identificados com o rótulo “Citotóxico” bem como o rótulo da preparação, sendo enviados para o exterior através do transfer (64). Findas as manipulações, os TDT retiram a bata e o par de luvas para serem colocados em contentor do Grupo IV de modo a serem conduzidos ao circuito de incineração (63). Só na antecâmara é que retiram a máscara, a touca, os pés plásticos e o primeiro par de luvas, (também para um contentor específico) e na sala da UCPC lavam e desinfetam as mãos (63).

A farmacêutica é responsável pelo registo dos volumes e dos lotes utilizados dos fármacos na prescrição (60,62). Por outro lado, os TDT devem fazer o registo manual de todas as preparações efetuadas em cada sessão de trabalho, bem como registar a hora de entrada e saída na CFLV (64).

No final de cada dia de trabalho, é realizada a limpeza da sala assética por parte dos TDT.

#### **12.3.5. Transporte das Preparações de Citostáticos**

A farmacêutica avisa a AO, através de um sinal luminoso observado no corredor de acesso, de que a preparação está pronta para ser transportada, ficando registado no “Livro de Registos de Receção de Citostáticos” qual o citostático e respetiva dose junto do colante identificativo do doente (64). Neste livro devem também ser identificados toda a medicação de suporte que é utilizada para o ciclo de quimioterapia em questão. A preparação segue dentro das malas de plástico para o serviço clínico a que se destinam juntamente com o mesmo livro, sendo rececionados pelo enfermeiro na sala de tratamento. O enfermeiro efetua o terceiro controlo do tratamento, pela verificação da consonância entre os dados da prescrição, os do rótulo da preparação e aqueles constantes no livro de registos, após o qual se efetiva a administração da quimioterapia (64).

#### **12.3.6. Devoluções/Inutilizações de Citostáticos**

Na eventualidade de alguma preparação não se apresentar conforme, segundo visualização da equipa de enfermagem ou farmacêutica, é da responsabilidade desta última a decisão relativa ao destino do citostático. Caso não seja possível a sua reutilização, é encaminhado para o circuito de resíduos, sendo nesse momento preenchida uma folha de registo de inutilizações de citostáticos com o citostático e o volume inutilizado (62,65). Caso haja oportunidade de reutilização (para o mesmo doente com aumento de dose ou para outro doente com a mesma ou maior dose), a preparação é reencaminhada para a sala assética, efetuando-se nova rotulagem e conferência de dados (65). As interrupções da administração implicam a incineração da preparação (62).

No meu percurso pela UCPC verifiquei uma situação de inutilização de uma preparação de citostático aquando da reconstituição do fármaco, verificando-se o seu derrame por

gotejamento. Neste caso foram preenchidas as fichas de “Notificação de Acidentes com Citostáticos” (ver Anexo XII) e “Registo de Inutilização de Citostáticos” (ver Anexo XIII).

#### **12.4. Conclusão**

Para além de todas as funções anteriormente descritas, a farmacêutica de oncologia deve:

1. Integrar no futuro a Comissão de Coordenação Oncológica onde, em articulação com os restantes elementos, participaria na definição dos critérios de elegibilidade dos doentes, na definição dos protocolos de quimioterapia, na standardização de procedimentos e no esclarecimento de dúvidas acerca da correta utilização dos fármacos.
2. Ser um elemento promotor da notificação de Reações Adversas Medicamentosas (RAM), zelando pelo bem-estar das partes envolvidas.
3. Fazer uma gestão e controlo ambientais da qualidade da UCPC, não só a nível da qualidade microbiológica, como também garantindo manutenções periódicas e solicitando reparações para equipamentos sempre que anomalias sejam detetadas.
4. Garantir a observância das boas práticas de farmacotecnia e as normas de trabalho respeitantes aos citostáticos, guiando de forma clara e objetiva a sua equipa de trabalho.
5. Reciclar os conhecimentos respeitantes ao seu modo de atuação, procurando estar sempre atualizada com recurso a novas *guidelines* e diversas fontes de informação sobre oncologia.
6. Saber como atuar e lidar com acidentes com citostáticos, seja com derrames, quebras acidentais ou extravasão.

Foram observados os benefícios e o impacto que advêm da atuação farmacêutica nesta unidade do CHTMAD. Destes podem-se destacar uma validação eficaz e aumento da segurança das preparações (devido ao maior teor em conhecimentos sobre compatibilidades dos citostáticos com material clínico e solventes de reconstituição) e uma gestão fármaco-económica assertiva dos custos, sem nunca descurar o doente oncológico.

### **13. Considerações Finais**

A experiência curricular nos SF do CHTMAD foi extremamente enriquecedora sob o ponto de vista pessoal e profissional. Após 8 semanas intensivas, posso afirmar que as minhas expectativas não foram defraudadas e que a opção de ter realizado estágio em farmácia hospitalar constituiu uma mais-valia. A toda a equipa dos SF do CHTMAD, devo-lhes o meu profundo agradecimento por me terem inserido ativamente nas atividades realizadas e por me terem guiado nesta primeira experiência profissional. Sem a sua orientação, disponibilidade e conhecimentos, não teria constituído as bases sólidas profissionalizantes que me guiarão no futuro, quem sabe, até a uma carreira nesta área.

Todavia e apesar dos farmacêuticos integrarem as equipas multidisciplinares de saúde, o seu papel deveria ser mais ativo. Esta classe profissional ainda tem muitas mais valências que podem ser exploradas em prol do bem-estar dos utentes e que muitas das vezes não são reconhecidas, muito por descrédito do próprio sistema de saúde. Urge uma mudança de mentalidade e a instalação do farmacêutico como o verdadeiro especialista do medicamento.

## 14. Bibliografia

1. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Apresentação do Serviço. Manual da Qualidade. 2013.
2. CHTMAD E.P.E. História da Instituição. Disponível em <http://www.chtmad.min-saude.pt/historia.html>. Consultado a 20 de junho de 2014.
3. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Acondicionamento de Citostáticos na UCPC. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
4. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Gestão de Recursos Humanos. Manual da Qualidade. 2012.
5. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005.
6. CHTMAD E.P.E. Projeto de Certificação dos Serviços Farmacêuticos. Disponível em [http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade\\_outros.html](http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade_outros.html). Consultado a 18 de junho de 2014.
7. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Missão, Visão e Política de Qualidade. Manual da Qualidade. 2010.
8. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Promulgação. Manual da Qualidade. 2010.
9. CHTMAD E.P.E. Percurso do Projeto de Acreditação pela Joint Commission International (JCI). Disponível em [http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade\\_perc.html](http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade_perc.html). Consultado a 18 de junho de 2014.
10. CHTMAD E.P.E. Descrição do Projeto de Acreditação pela Joint Commission International (JCI). Disponível em <http://www.chtmad.min-saude.pt/pa.html>. Consultado a 18 de junho de 2014.
11. CHTMAD E.P.E. Resultados do Projeto de Acreditação pela Joint Commission International (JCI). Disponível em [http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade\\_res.html](http://www.chtmad.min-saude.pt/qualidade_res.html). Consultado a 18 de junho de 2014.
12. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Gestão de Infraestruturas. Manual da Qualidade. 2012.
13. Grupo MMU. Registo e Análise de Erros de Medicação - Revisão à Norma nº14. Manual da JCI. 2012.
14. Grupo MMU. Prescrição, Dispensa e Administração de medicamentos - Revisão à Norma nº58. Man da JCI. 2013;

15. INFARMED I.P. Modelo de pedido de introdução de um medicamento nos hospitais. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwwpob\\_page.show?\\_docname=8658920.PDF](http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwwpob_page.show?_docname=8658920.PDF). Consultado a 15 de junho de 2014.
16. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Aprovisionamento de Medicamentos e outros Produtos Farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2010.
17. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde - o que é? Disponível em [http://www.catalogo.min-saude.pt/caps/publico/what\\_is.asp?idioma=PT](http://www.catalogo.min-saude.pt/caps/publico/what_is.asp?idioma=PT). Consultado a 15 de junho de 2014.
18. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Diário da República. 1998;2.ª Série(n.º 216).
19. Maria V, Filipe H, Neves A, Bello F. Deliberação n.º105/CA/2007 - Anexo “Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos.”2007;
20. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Receção e Armazenamento de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2013.
21. Despacho do Ministro da Saúde n.º 5/95, de 25 de Janeiro. Diário da República. 1995;2.ª Série(n.º 46).
22. Grupo MMU. Armazenamento de Medicamentos e Preparação de concentrados de eletrólitos - Norma 057. Manual da JCI. 2010.
23. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Armazenamento de Medicamentos e outros Produtos Farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2011.
24. Grupo MMU. Devolução de Medicamentos - Revisão à Norma nº047. Manual da JCI. 2012.
25. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Controlo de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas - Revisão à Norma 052. Manual da JCI. 2012.
26. Grupo MMU. Manuseamento de Citostáticos - Norma nº064. Man da JCI. 2010;
27. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Reposição de Stocks. Manual da Qualidade. 2010.
28. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Distribuição Unitária. Manual da Qualidade. 2012.
29. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Carregamento do Kardex. Manual da Qualidade. 2011.
30. Grupo MMU. Dispensa de medicamentos a utentes em Regime Ambulatório - Revisão à Norma nº 020. Manual da JCI. 2013.
31. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. Circ Norm. 2012;(N.º 01/CD/2012).
32. INFARMED I.P. Dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/)

MEDICAMENTOS\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\_exclusiva\_em\_Farmacia\_Hospitalar.  
Consultado a 26 de maio de .

33. Decreto-Lei n.º 75/2013, de 4 de Junho. Diário da República. 2013;1.ª Série(n.º 107).
34. Despacho n.º 13382/2012. Diário da República. 2012;2.ª Série(n.º 198).
35. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Dispensa em Ambulatório. Manual da Qualidade. 2010.
36. Despacho n.º 2175/2013, de 30 de janeiro. Diário da República. 2013;2.ª Série(n.º 26).
37. Centro de Informação do Medicamento - INFARMED I.P. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. Bol do CIM. 2013;(ROF 107 Abr/Jun 2013).
38. INFARMED I.P. Sistema de Autorização de Utilização de Lote de Medicamentos. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/COMPROVACAO\\_DA\\_QUALIDADE/SISTEMA\\_AUTORIZACAO\\_UTILIZACAO\\_LOTE\\_MEDICAMENTOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE/SISTEMA_AUTORIZACAO_UTILIZACAO_LOTE_MEDICAMENTOS). Consultado a 15 de junho de 2014.
39. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Diário da República. 2000;2.ª Série(n.º 251).
40. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legis Farm Compil. 1993;
41. Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio. Diário da República. 1998;2.ª série(n.º 133).
42. Despacho n.º 10/96, de 16 de Maio. Diário da República. 1996;2.ª série(n.º 135).
43. INFARMED I.P. Utilização de medicamentos off-label. Circ Inf. 2010;(N.º 184/CD).
44. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Reembalagem e Rotulagem. Man da Qual. 2011;
45. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Informação e Emissão de Pareceres. Manual da Qualidade. 2010.
46. Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Diário da República. 2004;1ª série-A(n.º 195).
47. Grupo PRF. Investigação e Ensaio Clínicos - Norma nº 070. Manual da JCI. 2010.
48. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Boas Práticas em Ensaio Clínicos. Manual da Qualidade. 2011.
49. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Ensaio Clínicos. Manual da Qualidade. 2011.
50. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril. Legis Farm Compil. 2007;
51. Lima CGA. O papel do Farmacêutico Hospitalar numa Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos : o caso particular do CHTMAD , EPE. 2013;
52. Gouveia AP do N de M, Silva ASB da, Bernardo DMB, Fernandes JMSS, Martins MAE, Cunha MTF, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. 2013.

53. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010;
54. Suspiro A, Prista J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. Rev Port Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública; 2012;30(1):76-88.
55. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Programa de Prevenção e Controlo de Risco à Exposição a Citostáticos. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
56. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Definições e Abreviaturas. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
57. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Aplicação. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
58. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Responsabilidades. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
59. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Receção e transporte de citostáticos nos Serviços Farmacêuticos. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
60. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Receção de Diluentes, Reconstituíntes e Material Clínico. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
61. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Receção e tratamentos das prescrições. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
62. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Preparação e Dispensa de Citostáticos. Manual da Qualidade. 2010.
63. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Vestuário e Desinfecção. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
64. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Preparação de Citostáticos. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.
65. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Inutilização das Preparações. Man Procedimentos Citostáticos. 2010;

# Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Vale D'Álvaro (Bragança)

## 1. Introdução

É sabido que no panorama atual da profissão farmacêutica, grande parte dos farmacêuticos exerce a sua atividade na farmácia de oficina, espaço destinado ao bem-estar e promoção da saúde pública. Nele, o farmacêutico é porventura o primeiro profissional de saúde que contacta com o doente, competindo-lhe a prestação de um serviço rigoroso e profissional. Embora fosse a segunda experiência curricular, as expectativas para verificar como decorria o dia-a-dia numa farmácia comunitária eram muitas, salientando-se o facto de conseguir aplicar os conhecimentos adquiridos durante o curso, pondo-os em prática num circuito integrativo entre o utente, o medicamento, o eu profissional e a equipa de trabalho.

O estágio decorreu na Farmácia Vale D'Álvaro (doravante FVA), durante o período de 31 de março a 20 de junho de 2014 com uma carga média de 8 horas diárias, sob orientação da Dra. Isabel Carolina Serra, diretora técnica da FVA. Este relatório pretende assim descrever o que aprendi e as atividades desenvolvidas durante os meses de estágio na FVA.

## 2. Organização da Farmácia Vale D'Álvaro

### 2.1. Localização e População Abrangida

A Farmácia Vale d'Álvaro (FVA) teve a sua abertura a 15 de outubro de 2003 em Bragança. Embora esteja localizada na periferia da cidade, não é de descurar o seu posicionamento estratégico, pois não só está situada numa zona de fácil acesso e com estacionamento amplo e gratuito, como também se faz rodear de entidades prestadoras de serviços de saúde, como a Unidade de Saúde de Santa Maria do Centro de Saúde de Bragança, clínicas veterinárias, clínicas de enfermagem, clínicas médico-dentárias e uma clínica de fisioterapia. Existe, portanto, uma grande afluência diária, quer por parte da comunidade residente ou trabalhadora na área próxima à farmácia, quer por utentes esporádicos (p.ex: em dias de feira, clientes estrangeiros, entre outros). No entanto, a grande maioria dos utentes é fixa, com uma relação de fidelização e confiança, permitindo um acompanhamento regular do estado de saúde e a vigilância contínua da farmacoterapia. Há uma grande variedade de utentes e de todas as idades, mas é essencialmente a população idosa, polimedicada e frágil, que mais nos procura para adquirir medicamentos, obter informações e ouvir uma palavra amiga.

## **2.2. Horário de Funcionamento**

A FVA funciona de Segunda a Sexta-feira, das 8h30 às 20h00, sem pausa para almoço e Sábado, das 8h30 às 13h00. Nos dias de serviço permanente, a farmácia mantém-se em funcionamento ininterrupto, desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte, sendo o seu funcionamento assegurado mediante flexibilização dos horários da equipa de trabalho.

## **2.3. Recursos Humanos**

A FVA é propriedade do Sr. Jorge Gomes (entidade patronal) e a equipa é constituída por 7 elementos, das quais consta a diretora técnica (Dra. Isabel Carolina Serra) e farmacêutico adjunto (Dr. Frederico Amadeu Rocha); duas farmacêuticas (Dra. Carla Vieira e Dra. Cristiana Pires); duas assistentes técnicas de farmácia (Cristina Tomé e Olívia Gomes) e ainda uma auxiliar de manutenção (Carolina). A contabilidade e gestão financeira estão a cargo de uma empresa externa (Brigangest). Para facilitar a adequação da realização de funções e atribuição de responsabilidades, cada membro da equipa tem a seu cargo determinadas tarefas:

- Dra. Isabel Serra - para além dos deveres estipulados por lei (1) e dos recomendados pelas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPFFC) (2), é responsável por toda a parte técnica da farmácia (controlo de manipulados e de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas), pela gestão dos Recursos Humanos (RH) com a atribuição de funções e pela preparação de medicamentos ao domicílio;
- Dr. Frederico Rocha - como farmacêutico adjunto substitui a diretora técnica na sua ausência, mas é sobretudo responsável pela faturação no final de cada mês, pela preparação dos manipulados e pela administração de injetáveis;
- Dra. Carla Vieira - auxilia a verificação de receituário, conferência de estupefacientes e psicotrópicos e controla os registos dos termohigrómetros.
- Dra. Cristiana Pires - gere e efetua encomendas específicas relativas aos pedidos de produtos e de medicamentos pendentes para os utentes. Recentemente tem a seu cargo o controlo das listagens dos prazos de validade.
- Cristina Tomé - efetua a receção das encomendas e gere o stock dos produtos e medicamentos na FVA em consonância com o stock existente noutra farmácia (Farmácia Bem Saúde - FBS) pertencente à mesma entidade patronal.
- Olívia Gomes - responsável pela arrumação do armazém, bem como a reposição dos stocks de reserva para os stocks ativos nos espaços de armazenamento, evitando perda de tempo aquando do atendimento.

Independentemente das funções específicas de cada um dos colaboradores, sempre que seja necessário o auxílio numa qualquer atividade diária ou caso algum membro da equipa se encontre ausente, as tarefas são redistribuídas por todos. Contudo, o atendimento ao utente

está em primeiro lugar, face ao qual todas as restantes atividades ficam em plano secundário. Este atendimento prima pela exigência do rigor e pela garantia da confidencialidade na relação utente-profissional, garantindo sempre o sigilo profissional. Devido à prestação de serviços públicos e para garantir as conformidades durante a inspeção ao trabalho (a qual presenciei), todos os colaboradores da FVA estavam devidamente identificados através de um cartão com o nome e com o título profissional, tal como instruído nas BPFCC e no artigo n.º 32 do Decreto-Lei nº307/2007 (1,2).

## **2.4. Espaço Físico e Funcional**

De acordo com as BPFCC, a farmácia “necessita de instalações e de equipamentos adequados” (2). A FVA está de acordo com essas expectativas, sendo por isso um exemplo de adequação das boas práticas e da sua aplicabilidade.

### **2.4.1. Caracterização do Espaço Físico Exterior**

A farmácia possui símbolos distintivos que a caracterizam rapidamente, tanto no exterior, como no interior e que vão de encontro ao estipulado pelo Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de Agosto. Assim, no exterior podem-se observar duas cruzes verdes: uma cruz da farmácia, que se encontra iluminada durante o período de funcionamento e uma segunda cruz, identificativa da marca “Farmácias Portuguesas” da Associação Nacional das Farmácias (ANF). O exterior possui ainda uma fachada com letreiro do nome da farmácia passível de iluminação, faixa identificativa do programa “Farmácias Portuguesas” e outras informações relevantes como nome da diretora técnica, o horário de funcionamento, as escalas de turnos mensais das farmácias do município de Bragança e respetivas localizações, o número da Polícia e ainda a existência de um livro de reclamações para os serviços prestados (1,2). Diariamente são alterados os cartazes visíveis no exterior com indicações da farmácia em serviço de regime permanente. A farmácia possui ainda um postigo numa porta secundária, associado a uma campainha, que permite a dispensa de medicamentos ao público no período noturno dos dias de serviço, cujo atendimento é assegurado pelas ajudantes técnicas de farmácia (1).

A FVA possui duas portas de entrada, sendo uma delas dotada de guarda-vento e atingível através de uma rampa de acesso com um pequeno desnível, por forma a garantir a acessibilidade de toda a população e mais concretamente dos portadores de deficiência e utentes com mobilidade reduzida (1,2).

Visualizam-se do exterior três montras profissionais, com publicidade a diversos produtos e informações referentes às promoções em vigor, captativas do interesse dos utentes (2). As montras refletem temáticas alusivas às épocas do ano, e deixam perceber os diversos expositores e seus produtos, sofrendo remodelações sempre que necessário. No decurso do estágio participei na elaboração destas montras e na afixação de publicidade, respeitante ao dia da criança e a descontos promocionais de produtos de dermocosmética, podendo verificar

que de facto, o marketing representa um papel importante na influência das escolhas dos consumidores.

#### **2.4.2. Caracterização do Espaço Físico Interior**

As instalações da FVA são modernas e espaçosas, permitindo a livre circulação e fácil comunicação entre os utentes e os profissionais de saúde. É um espaço limpo, calmo, bem iluminado e climatizado (2). As condições de temperatura e humidade são revistas e analisadas diariamente através termohigrómetros. Dentro da farmácia é também visível uma placa com a direcção técnica. A segurança e protecção são garantidas pela existência de um circuito integrado de câmaras de videovigilância. Ainda a este nível, ressalva-se a existência de sinalizadores de saída e a presença de alarmes e extintores de incêndio (2). Todas as superfícies de trabalho, expositores e respetivas prateleiras, armários e bancadas são de fácil limpeza, lisos e de material apropriado (2). Foi-me inculcado, durante as semanas de estágio, a necessidade de ir verificando as condições de todas estas superfícies, redobrando os cuidados face à limpeza e à organização dos produtos nos expositores. Todo o material e equipamento disponível na farmácia é alvo de manutenções e revisões periódicas. Sempre que alguma anomalia seja detetada, como no decurso do meu estágio, em que algumas câmaras do circuito de videovigilância deixaram de funcionar corretamente, é contactada imediatamente a assistência para reparação, procedendo-se à sua manutenção.

Para além das divisões obrigatórias por lei (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, gabinete de atendimento personalizado e instalações sanitárias) (3), a FVA apresenta ainda outras divisões que passo a citar:

##### **2.4.2.1. Zona de Atendimento ao Público**

É uma zona ampla, constituída por três balcões com cinco postos de atendimento independentes, todos eles com computadores munidos do *software Sifarma 2000*, sensores de leitura ótica, impressoras, caixas registadoras e terminais multibanco. Cada balcão está dotado de um conjunto de gavetas que permite armazenar Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e outros produtos que apresentem maior rotatividade de stock, agilizando assim o processo de atendimento. Em expositores de contacto com o público situam-se prateleiras com os mais diversos tipos de produtos, destacando-se os de dermocosmética e higiene corporal, de puericultura, de alimentação infantil, produtos de emagrecimento e de cuidado capilar, artigos de protecção solar, produtos de ortopedia e dispositivos médicos (DM). A disposição dos diversos produtos ocorre primeiramente segundo as marcas, seguido das gamas e finalmente das linhas e tem em conta ou a sazonalidade e as necessidades específicas dos utentes.

De salientar que a área de exposição dos produtos corresponde simultaneamente ao local de espera do atendimento, pelo que esta possui alguns bancos para acomodar os utentes e/ou acompanhantes (2).

#### 2.4.2.2. Gabinetes de Atendimento Personalizado

A farmácia dispõe de dois gabinetes de atendimento ao utente sendo um deles de dimensões mais reduzidas e que permitem, tal como descrito nas BPFCC, um atendimento de máxima comodidade para o utente e com garantia de um diálogo em total privacidade e confidencialidade (2). Embora ambos os espaços visem o atendimento especializado do utente, um deles encontra-se em utilização para prestação de cuidados farmacêuticos, como a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos - colesterol total, glicémia e medição da pressão arterial. O outro gabinete constitui atualmente o local de realização das consultas de podologia, de audiologia e de aconselhamento dermocosmético. Os dois espaços possuem ainda informação afixada referente aos preços praticados nos serviços prestados.

#### 2.4.2.3. Armazém

O armazém constitui não só o local de armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos, como abrange também uma zona de encomendas. A zona de receção de encomendas não se encontra separada fisicamente do armazenamento, sendo constituída por uma bancada de trabalho com computador ligado à internet e com o *Sifarma 2000*, impressora/fotocopiadora, sensor de leitura ótica e ainda impressora de códigos de barras, essenciais não só a todo o processo de receção, como também à própria gestão da farmácia. Existe também noutro módulo independente um computador dotado de *Sifarma 2000*, mas sem sensor de leitura ótica. Esta bancada possui ainda na sua extremidade inferior uma área de arquivo de notas de encomenda aos fornecedores, de receitas de MSRM não comparticipados, documentação respeitante à dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, administração de injetáveis, entre outros.

Quanto ao armazenamento em si e maioritariamente para os medicamentos de referência, estes estão reunidos logo atrás dos postos de atendimento, num bloco de múltiplas gavetas deslizantes e segmentadas, dispostos por ordem alfabética do nome comercial e por ordem crescente de dosagem. Este módulo contempla ainda gavetas específicas para várias formas farmacêuticas como ampolas bebíveis, carteiras, saqueta de pós e granulados, injetáveis, supositórios, pomadas/cremes/géis, xaropes/pós para reconstituição e gotas orais. Os produtos ginecológicos, os de uso externo, os inalatórios do trato respiratório, os de uso oftalmológico (colírios e pomadas oftálmicas) e do protocolo da diabetes estão também segregados em gavetas distintas.

Em gavetas pertencentes à bancada de trabalho interna acima referida, estão também os Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) e Produtos de Uso Veterinário (PUV), bem como Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), estes últimos com fechadura.

O armazenamento contempla ainda um local específico dotado de estantes para os medicamentos genéricos, seguindo também este a ordem alfabética da Denominação Comum

Internacional (DCI) e dosagem crescente. Xaropes, pomadas e todos os outros cujo volume de existências seja excedentário e não caibam no móvel podem também ser dispostos em prateleiras vagas (p.ex: protetores solares, produtos com cartonagens de grandes dimensões).

Existem também estantes para outros produtos e dispositivos, como os usados na prevenção e tratamento da pediculose, chás laxativos, suplementos alimentares, vitamínicos e auxiliares no emagrecimento, nutrição assistida, marcas de dermocosmética não dispostas na zona de atendimento, leites e papas e ainda produtos de higiene íntima e corporal, material de penso e de ostomia, desinfetantes, produtos de ortopedia, entre outros. Nesta área encontra-se também um frigorífico para armazenamento de medicamentos e outros produtos termolábeis e que exigem uma temperatura de conservação entre 2-8°C, tais como vacinas, colírios e insulinas. Também este equipamento é objeto de monitorizações e registo periódico de temperaturas.

Não menos importante, resta ainda referir que independentemente da sua disposição no armazém, todos os produtos se encontram organizados primariamente segundo o sistema FEFO (*First Expire First Out*) e secundariamente segundo o sistema FIFO (*First In First Out*). Isto implica que os produtos de menor validade e/ou “mais antigos” estejam dispostos suprajacentes ou mais à frente nas prateleiras.

A arrumação dos medicamentos e dos restantes produtos é de extrema importância, uma vez que existem múltiplas localizações de armazenamento, às quais é necessário aceder no decurso de um atendimento. Neste âmbito, e durante todo o estágio (mas principalmente nas primeiras semanas), para obter um maior conhecimento deste modo de organização e assimilar todos os nomes dos medicamentos, produtos e suas substâncias ativas, procedia regularmente à sua arrumação, segundo os sistemas acima descritos.

Fui também informada, no primeiro dia de estágio (31 de março), da entrada em vigor das novas margens máximas de comercialização, com conseqüente alteração do Preço de Venda ao Público (PVP) calculado pelo INFARMED (4). Para tal, a FVA dispunha de 60 dias (de 1 de abril/14 a 30 de maio/14) para escoar os preços antigos em vigor, pelo que optou imediatamente por priorizar o supracitado escoamento com a colocação da etiqueta “vender primeiro” (5). O PVP mais atual também era alvo de sinalização “alterar preço”, em que após o aviamento dos medicamentos com PVPs antigos, dever-se-ia proceder à atualização de preços no *Sifarma 2000*.

#### **2.4.2.4. Laboratório**

Área destinada à produção de medicamentos manipulados e armazenamento de matérias-primas devidamente rotuladas e acondicionadas. Encontra-se dotado de armários com gavetas, de lavatório e de uma superfície lisa e facilmente lavável. Em duas dessas gavetas encontra-se também bibliografia e documentação essencial à preparação dos manipulados -

fichas de preparação, capas de registo de manipulados e das matérias-primas. Do material de laboratório fazem parte uma balança analítica, uma placa de aquecimento, um banho de água termostaticado e uma pedra de mármore para espatulação, para além de todo o material de vidro. Neste local são também preparadas suspensões extemporâneas, incidindo maioritariamente na reconstituição de antibióticos.

#### **2.4.2.5. Escritório**

Zona restrita destinada especialmente à realização de tarefas de gestão, administração, logística e contabilidade, bem como ao contato com fornecedores e colaboradores, para usufruto primário da entidade patronal e da direção técnica. O escritório serve também como biblioteca, albergando arquivos de bibliografia. Neste local encontra-se também uma secretária, com impressora multifunções, fax e computador conectado ao circuito de videovigilância, onde podem ser revisadas as imagens recolhidas.

#### **2.4.2.6. Dormitório/Vestiário**

Como o nome indica, é uma zona de descanso dos colaboradores que asseguram as noites de serviço permanente, bem como local de vestiário de todos os funcionários.

#### **2.4.2.7. Instalações Sanitárias**

Existem duas instalações sanitárias na farmácia, uma delas mais externa, com acesso a partir da zona de atendimento ao público, para utilização pelos utentes. As outras instalações são internas, com acesso pelo laboratório, para utilização pelos profissionais da farmácia.

### **3. Sistema Informático**

A farmácia comunitária auxilia-se em sistemas informáticos e *softwares* para melhorar e padronizar os serviços prestados, bem como detetar possíveis erros e não conformidades. Constituem também um suporte de decisão que aumenta a eficácia da resposta a todos os acontecimentos ocorrentes na farmácia, rentabilizando tempo essencial para a realização de atividades de gestão, técnico-científicas e outras de cariz burocrático. A FVA utiliza como apoio à atividade farmacêutica o *software Sifarma 2000* em todos os seus computadores, estando estes ligados em rede interna. O *Sifarma 2000* está por sua vez conectado à internet, permitindo uma interação em tempo real com os fornecedores e receção de diversos alertas. Embora o atendimento (com as respetivas vendas e seus históricos) e a gestão e receção de encomendas fossem as suas faces mais visíveis no meu trabalho, esta ferramenta permite também a gestão e atualização imediata dos stocks (entradas e saídas), gestão de devoluções, emissão de documentos para a faturação mensal, consulta de informação relativa aos históricos de vendas e compras, controlo dos prazos de validade, emissão de etiquetas com preços e códigos de barras, consulta das fichas dos utentes, controlo de psicotrópicos e estupefacientes, consulta de caixa, cessar do dia de trabalho, entre outros. Outra opção existente no *Sifarma 2000*, permite aceder à “ficha do produto” onde constam várias

informações tais como o nome, código, grupo farmacoterapêutico, forma de apresentação, quantidade em stock, stocks máximos e mínimos, stock remoto (se existe na FBS), fabricante, prazo de validade, grossista preferencial, Preço de Venda à Farmácia (PVF), PVP, Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e ainda a margem.

O *software* dispõe de toda a informação atualizada ao nível do medicamento, isto é, qual a sua composição qualitativa e quantitativa, quais as suas indicações terapêuticas, posologia, contraindicações, reações adversas, frases de segurança, potenciais interações e duplicações da terapêutica. Estas informações são bastante relevantes para esclarecimento de dúvidas dos profissionais e dos utentes no ato do atendimento. De referir que no acesso ao *Sifarma 2000* cada um dos colaboradores tem níveis diferenciados de privilégios de acesso aos diversos menus do *software*. No meu caso, tinha acesso aos menus “Atendimento”, “Gestão de Encomendas” e “Receção de Encomendas”. Finalmente e tal como recomendado nas BPFCC e para evitar a perda de dados em caso de acidente ou avaria informática, a FVA implementou um sistema de cópias de segurança em disco rígido de todos os movimentos ao nível do *software* (2).

#### **4. Fontes de Informação**

Como especialista do medicamento e promotor da saúde, através do correto aconselhamento e transmissão de conhecimentos aos seus utentes, o farmacêutico deve “manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas” (6). Deve garantir a renovação contínua do seu saber e responder aos desafios diários que se lhe colocam. Há, no entanto, três variáveis a considerar:

- Deve ser capaz de selecionar, discernir e filtrar informação científica de qualidade, credível e proveniente de fontes fidedignas, na vasta panóplia que é a área da saúde;
- Deve estar ciente de que os seus utentes estão cada vez mais preocupados e informados no âmbito da saúde, e conseqüentemente serão cada vez mais exigentes quanto às respostas obtidas;
- Há um sem número de novos princípios ativos, formulações e produtos farmacêuticos que estão consecutivamente a entrar e a sair do mercado.

Para tal, a FVA dispõe das publicações obrigatórias por lei, que de acordo com o artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto e a deliberação nº 414/CD/2007 de 29 de Outubro são a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico (1,7). Além destas publicações obrigatórias, a FVA possui também o Formulário Galénico Português (FGP) de 2001, o *Simposium* Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, o Mapa Terapêutico, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF), entre outros. A revista “Farmácia Distribuição” e a revista da OF são também recebidas periodicamente. A nível informático, os colaboradores que disponham de privilégios para tal, podem ainda recorrer à ANFOnline. Visto que por vezes as referências acima estipuladas não são suficientes para obter respostas

plausíveis a certos assuntos, poder-se-á ainda recorrer, se necessário, ao Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI) disponibilizado pelo INFARMED, ao Centro de Informação do Medicamento (CIM) disponibilizado pela OF e ainda ao Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) disponibilizado pela ANF.

Outras fontes de informação com as quais eu tomei contacto foram as circulares informativas provenientes do CIMI e comunicações do INFARMED, que pretendem informar os profissionais de saúde e os seus utentes. No tempo em que estive na FVA, analisei a circular N.º 109/CD/8.1.7., de 28/04/2014 respeitante às restrições de utilização da domperidona e a comunicação dirigida a profissionais de saúde, de 17/04/2014, sobre o risco de exposição accidental a sistemas transdérmicos contendo fentanilo (7,8).

## **5. Gestão da Farmácia**

A gestão efetuada em qualquer farmácia é cada vez mais preponderante, face à situação socioeconómica que o país atravessa. Atualmente, só subsistem aquelas farmácias que conseguem otimizar a sua gestão e contrapesar a prestação de um serviço de saúde adequado e ético com o aspeto comercial deste. A gestão abrange múltiplos parâmetros, desde os próprios RH, ao aprovisionamento e gestão de stocks, passando pela faturação e contabilidade. A FVA é um ótimo exemplo de coadunação entre os esforços desenvolvidos pela equipa, encabeçados pela diretora técnica e pela entidade patronal e as capacidades financeiras da casa, cuja importância pude experienciar no decurso do meu estágio.

### **5.1. Gestão de Stocks e Aprovisionamento**

Os stocks correspondem a todos os produtos existentes na farmácia num determinado momento e que são passíveis de serem dispensados ou utilizados. A sua gestão constitui uma tarefa fundamental na farmácia, permitindo instituir um equilíbrio entre os produtos que são encomendados e os que são dispensados *versus* a satisfação da procura do utente. Por um lado, uma acumulação excessiva de stocks deve ser evitada, visto constituírem empate de capital, ocupação de espaço físico e risco de expiração do prazo de validade. Contudo, estes não devem ser tão baixos ao ponto de ocorrer a sua rutura e conseqüente insatisfação das necessidades do utente, diminuição do volume de vendas e comprometimento do bom nome da farmácia. O restabelecimento de stocks é da responsabilidade da entidade patronal e dos farmacêuticos responsáveis por esta secção. Todos devem ser capazes de fazer uma avaliação ponderada através do cruzamento de diversos fatores que permitam a estipulação de um determinado nível de stocks tendo em conta a sua mutabilidade. São eles: a capacidade financeira da farmácia, a população alvo, as necessidades específicas dos utentes e o receituário que apresentam, os hábitos de prescrição mais prevalentes na zona, a localização da farmácia, a capacidade de armazenamento e existências atuais, a publicidade difundida, a sazonalidade, as campanhas promocionais e ainda as características do produto como a sua rotatividade, o preço, entre outros.

O *Sifarma 2000* apresenta-se como uma ferramenta ótima na agilização desta gestão, permitindo através da “ficha do produto” estabelecer níveis mínimos e máximos dos produtos baseados no binómio compra/venda. Assim, sempre que é atingido o nível mínimo, o programa executa um ponto de encomenda, alertando o farmacêutico para a necessidade de reabastecimento até ao stock máximo pré-definido. Durante o estágio tive a oportunidade de alterar os valores máximos e mínimos, visto que muitas vezes os clientes nos abordavam para termos em maiores quantidades algum produto ou medicamento em concreto. O objetivo é, contudo, manter em stock um elevado número de referências diferentes ainda que algumas tenham rotatividade baixa, na esperança de satisfazer as peculiaridades de alguns dos pedidos. Os pontos de encomenda estão sujeitos à avaliação crítica do farmacêutico que tem por base a observação do histórico de vendas no *Sifarma 2000* e que decide se pretende acrescentar mais algum produto ao pedido, se é necessário ultrapassar os níveis máximos devido ao grande escoamento em período sazonal e se a encomenda é efetuada ao fornecedor habitual ou a outros. A chave para uma boa gestão de stocks é também a confrontação dos seus níveis no *software* com a contabilização física dos mesmos, caso contrário corre-se o risco de se encomendar produtos não necessários ou de não encomendar outros que estejam em falta. Por isso mesmo, realizei periodicamente a tarefa de verificação física dos stocks com a respetiva comparação no *software*. Existe ainda outra nuance na gestão dos stocks que possibilita a satisfação na hora das necessidades dos utentes: segundo o artigo 35.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, “as farmácias detidas, exploradas ou geridas pela mesma pessoa singular, ou sociedade comercial (...) podem fazer gestão conjunta de stocks e trocar medicamentos entre si” (1). A entidade patronal usufrui deste privilégio, garantindo uma distribuição equitativa e diferencial de stocks, pelo que quando fosse necessário algum produto que estivesse disponível na FBS, bastava telefonar e dirigimo-nos à mesma no carro de trabalho. Muitas das vezes e no decorrer do atendimento aos utentes, procedi a pedidos à FBS quando a FVA não tinha stock do produto pretendido e vice-versa.

O processo de aprovisionamento contempla várias etapas: seleção dos fornecedores, realização das encomendas, receção e conferência das mesmas, marcação de preços, armazenamento dos produtos e, eventualmente, devoluções.

#### **5.1.1. Seleção de Fornecedores**

A aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos pode ser feita a distribuidores grossistas (mais comum), como no caso dos armazéns e das cooperativas, podendo-se também optar pelas encomendas diretas ao laboratório. A seleção dos fornecedores é também um dos parâmetros importantes na gestão e implica que se ponderem diversos fatores como: grau de profissionalismo, disponibilidade de contacto, leque de produtos, flexibilidade nas entregas (em horários, número e rapidez), condições de pagamento, descontos financeiros e/ou bonificações, campanhas vigentes, preços competitivos, postura face à reclamação e devolução dos produtos e qualidade no geral.

A FVA trabalha diariamente com duas cooperativas, Cooprofar e OCP e esporadicamente com a Alliance Healthcare. As vantagens destes armazenistas prendem-se com a rápida facilidade de contacto, a rapidez das entregas, a possibilidade de fazer várias encomendas ao longo do dia e em casos excepcionais (quando necessário ou em dias de serviço permanente) e ainda a possibilidade de realização de encomendas em pequenas quantidades. Felizmente, a FVA apresenta ótimas condições/relações comerciais com ambas as cooperativas, pelo que tem acesso a vários produtos rateados, garantindo uma disponibilidade destes praticamente total aos seus utentes.

Pode-se no entanto recorrer diretamente aos laboratórios farmacêuticos e aos seus Delegados de Informação Médica (DIM) que ocasionalmente visitam a FVA. Estas aquisições apresentam normalmente vantagens como ofertas formativas, bonificações e descontos financeiros no caso de serem efetuadas encomendas de grande volume (p. ex. medicamentos genéricos pertencentes ao mesmo laboratório farmacêutico ou produtos passíveis de sazonalidade como protetores solares e anti-histamínicos). Geralmente estes pedidos recaem sobre produtos específicos como artigos de puericultura, DM, produtos de nutrição e suplementos alimentares e de dermocosmética. As principais desvantagens são, por vezes, a morosidade da entrega e o grande investimento financeiro. Uma vez que a FVA e a FBS pertencem à mesma entidade patronal, as encomendas de maior volume são feitas em conjunto para obtenção de mais-valias nas condições de compra.

### **5.1.2. Realização das Encomendas**

#### **5.1.2.1. Encomendas Diárias**

Na FVA as encomendas diárias são realizadas aos grossistas preferenciais (OCP e Cooprofar), duas vezes por dia a cada um deles- uma ao final da manhã e outra ao final da tarde para serem recebidas, respetivamente, ao início da tarde e na manhã do dia seguinte. Estas encomendas diárias são geradas automaticamente no *Sifarma 2000* e provêm da informação extrapolada dos níveis máximos e mínimos de cada produto. O *Sifarma 2000* coloca automaticamente na proposta de encomenda os produtos que atingiram o stock mínimo bem como as suas quantidades. Como referido anteriormente, cabe ao farmacêutico responsável analisar e validar essa proposta gerada pelo *software* de acordo com as necessidades da farmácia. Este ponto é tanto maior quanto maior tiver sido a rotação no período antecedente ou menor se não ocorreu escoamento dos produtos. Podem ser ainda incluídas referências que não foram lançadas pelo sistema mas que o farmacêutico ache pertinentes. Seguidamente a encomenda é enviada “via modem” aos respetivos fornecedores, transitando do menu “Gestão de Encomendas” para o “Receção de Encomendas”. No decurso da minha atividade na FVA tive oportunidade de acompanhar a realização de várias encomendas diárias juntamente com os farmacêuticos responsáveis.

#### **5.1.2.2. Encomendas Manuais**

As encomendas manuais são realizadas quando existe a necessidade pontual de obter um produto que não conste do stock da FVA, que não tenha sido pedido nas encomendas diárias ou que esteja esgotado no seu fornecedor principal. Estas encomendas são realizadas “via telefone”, sendo confirmada a sua disponibilidade em tempo real e qual o *timing* da sua entrega. Tem como principal vantagem a satisfação das necessidades específicas do utente num relativo curto espaço de tempo. Durante o estágio efetuei inúmeras encomendas diárias por telefone, aos fornecedores, para satisfazer as necessidades dos utentes da FVA.

#### **5.1.2.3. Encomendas Diretas**

Estas encomendas são feitas diretamente aos laboratórios farmacêuticos através dos DIM que se deslocavam à FVA ou “via telefone”. Observei a efetivação deste tipo de encomenda a laboratórios como GlaxoSmithKline e Pfizer, para obtenção respetiva de Avamys® e Spiriva® devido à sua constante indisponibilidade nos grossistas e à Omega Pharma (suplementos alimentares, MNSRM e produtos de higiene corporal), entre outras.

#### **5.1.3. Receção e Conferência de Encomendas**

Na FVA são rececionadas diariamente um mínimo de 4 encomendas dos fornecedores principais. A receção das encomendas, foi outra das tarefas que realizei diariamente no estágio, essencial para manter o fluxo diário, libertar espaço na farmácia, para conhecer os produtos e para garantir que o stock informático vai de encontro ao stock real e a que as validades se encontram corretas. As encomendas são transportadas em baques fechados com fita termo-selada. Os produtos de frio são transportados em baques de cor diferente e/ou detentores do aviso “Produtos de frio” (dependendo do armazenista), mas sempre dentro de caixas de esferovite com termoacumuladores. Para evitar que a cadeia de frio seja posta em causa, estes produtos devem ser os primeiros a ser armazenados no frigorífico, após anotação do prazo de validade e de outras informações necessárias. As encomendas devem vir acompanhadas das faturas ou guias de remessa, sendo o original imediatamente arquivado para efeitos de contabilidade e o duplicado usado na receção da encomenda. Na fatura devem estar discriminados diversos itens, constantes do Anexo XIV.

Para dar entrada no *Sifarma 2000* e no caso das encomendas diárias, basta procurar a sua referência no menu “Receção de Encomendas”, indicar o n.º, data e valor total da fatura e começar a dar entrada através da leitura ótica do código de barras. Para certos produtos e caso só esteja disponível o posto sem sensor de leitura, a entrada é manual. A leitura um-a-um permitiu que avaliasse a integridade (ou a sua ausência) dos produtos, se a quantidade enviada corresponde à pedida, se os bónus vieram corretamente face ao faturado e se os PVPs inscritos nas cartonagens dos MSRMs estavam de acordo com os estipulados no sistema. Também era imperativo verificar se a validade dos produtos chegados na encomenda era inferior à dos que se encontravam em stock ou se o stock desses mesmos produtos era zero, para proceder à sua alteração. Caso alguma anomalia fosse detetada, procedia-se à sua

segregação para posterior reclamação. De seguida era feita a comparação do número de embalagens e referências recebidas com as faturadas e, se correto passava-se então à correção dos PVFs e à determinação dos PVPs dos MNSRM e dos produtos de venda livre. O PVP depende do Preço de Venda ao Armazenista (PVA), da taxa de IVA, das margens definidas para o grossista e para o retalhista e ainda da taxa sobre a comercialização de medicamentos (10). Para os produtos sem Preço Inscrito na Cartonagem (PIC) e que necessitem de marcação manual, a FVA estipula um fator de conversão gerador de uma margem, que incide sobre o PVF e é dependente do IVA associado a esse produto. Finalmente, compara-se o valor da fatura com o valor da encomenda a receber (que deve ser o mesmo) e termina-se a receção, rubrica-se o duplicado da fatura para arquivo e inicia-se a impressão automática das etiquetas dos produtos sem preço. Estas etiquetas contêm a designação do produto, o Código Nacional do Produto (CNP) ou código interno, o IVA, o código de barras específico e o preço.

A receção das encomendas manuais difere um pouco das diárias, no sentido de não terem resultado de um pedido no sistema informático. É pois necessário criá-las através do *Sifarma 2000* no menu “Gestão de Encomendas”, indicando-se o fornecedor e os produtos. Em seguida procede-se à receção propriamente dita nos mesmos moldes que o disposto anteriormente.

No caso das encomendas conterem benzodiazepinas e/ou estupefacientes e/ou psicotrópicos, é pedido automaticamente pelo programa o número da requisição que acompanha a fatura. Esta requisição vem em duplicado e é assinada e carimbada pela diretora técnica ou pelo seu adjunto, sendo o original arquivado na farmácia e o duplicado retornado ao fornecedor.

Existe ainda o caso da receção de matérias-primas (MP) e reagentes, que deverão fazer-se acompanhar do boletim de análises e da ficha de segurança que atestem a qualidade do produto em questão. O primeiro deve ir ao encontro das exigências presentes na monografia da farmacopeia em vigor e a segunda contém informações relevantes acerca da segurança do homem e do meio ambiente (11).

#### **5.1.4. Armazenamento**

O armazenamento constitui uma etapa fundamental no ciclo do produto numa farmácia e é uma das chaves para a agilização do atendimento, uma vez que se perde menos tempo na procura do produto, ganhando-se o mesmo em interação com o utente.

Como referido anteriormente o armazenamento segue os princípios FEFO e FIFO independentemente da sua localização. Outro parâmetro que deve ser garantido é a observância e controlo das condições ideais de temperatura, de humidade e luminosidade para não alterar as propriedades físico-químicas dos produtos, exceto nos produtos de frio cujo armazenamento em frigoríficos permite uma temperatura entre os 2°C e os 8°C.

### 5.1.5. Controlo dos Prazos de Validade

É um controlo essencial e de extrema importância pois garante a dispensa dos produtos nas condições ideais ao utente, com garantia da sua qualidade, segurança e eficácia. A dispensa de um produto cujo prazo de validade já terminou ou termina no decurso do tratamento e/ou que haja sido objeto de alerta para retirada do mercado, constitui um risco para a saúde pública e um prejuízo para a farmácia (1). Os prazos da validade só são ultrapassados em situações de baixa rotatividade ou se por ventura, não estiverem corretamente armazenados segundo a regra FEFO. Na FVA o controlo dos prazos de validade começa aquando da receção das encomendas mas pode ser feito através de listagens emitidas pelo *Sifarma 2000*. No geral, estas listagens são emitidas mensalmente onde estão incluídos os medicamentos e outros produtos cuja validade expirará nos 3 a 6 meses seguintes. Em seguida procede-se à verificação manual dos prazos e no caso de estes não corresponderem com o estipulado pelo *Sifarma*, procede-se à sua retificação na ficha do produto. Se a validade dos produtos estiver prestes a terminar e se o histórico de vendas demonstrar que em meses anteriores não existem movimentações, deve-se segregar os produtos, identificá-los (1). Posteriormente entra-se em contacto com o fornecedor para proceder à sua troca por outro idêntico mas com prazo de validade alargado ou emissão de uma nota de crédito. Se a devolução não for aceite, realiza-se uma quebra no stock para atualização das quantidades existentes e correção do mesmo.

Tive a oportunidade de realizar o controlo dos prazos de validades na FVA, quer para medicamentos quer para outros produtos farmacêuticos nos meses de Abril, Maio e Junho.

### 5.1.6. Reclamações e Devoluções

Existem inúmeras situações passíveis de gerarem reclamações e devoluções quer aos grossistas quer aos laboratórios farmacêuticos:

- Recolha dos produtos no mercado por parte do INFARMED - existem situações de recolha de produtos por parte das entidades reguladoras e que constituem um perigo para a saúde pública. Fui informada no decurso do estágio da existência da circular N.º 120/CD/8.1.7., de 15/05/2014, que alertava para a falsificação de alguns lotes de Viartril-S, 250 mg, cápsulas e de outra circular N.º 134/CD/8.1.7., de 16/06/2014 para a recolha voluntária de lote do medicamento Tantum Verde (benzidamina+benzocaína), onde foi detetada a presença de um resíduo metálico numa pastilha (12,13). Neste âmbito, procedi à verificação da sua possível existência no stock da FVA, não tendo reportado nenhuma inconformidade;
- Produtos enviados não faturados ou debitados na fatura mas não encomendados - deparei-me com algumas destas situações, em que a FVA analisou a possibilidade de adquirir o produto caso este apresentasse rotação. Se não fosse do interesse a sua obtenção para incorporação no stock, era emitida uma nota de devolução para os fornecedores e pedida uma nota de crédito;

- Medicamentos e outros produtos farmacêuticos faturados com preço incorreto;
- Prazos de validade em término ou expirados;
- Embalagens danificadas - no decurso do seu transporte pode ocorrer danificação das embalagens secundárias e ainda das primárias, comprometendo a integridade dos produtos. Verifiquei que o mau acondicionamento nos baques levou à quebra de ampolas de Somazina®, pelo que foi reclamado ao fornecedor, pedindo-se a troca do produto;
- Quantidades erradas - muito frequentemente e no decurso da receção das encomendas, denotou-se o envio de quantidades diferentes das encomendadas ou o não envio das bonificações, o que levou o responsável a contactar o fornecedor para que fosse enviado o produto em falta, ou então a respetiva nota de crédito.

Seja qual for a causa que origine as reclamações/devoluções, estas tem de ser feitas através de uma nota de devolução em triplicado, onde constem: o código do produto, o nome comercial, a quantidade a devolver, o preço, o IVA, o número da fatura do débito e o motivo da devolução. Duas destas notas (original e duplicado) são enviadas ao fornecedor, devidamente assinadas, carimbadas e datadas, bem como uma cópia da fatura e o produto a devolver. O triplicado é arquivado na farmácia, estando pendente de regularização. O fornecedor pode, após análise, enviar o produto correto, enviar produtos no mesmo valor, emitir uma nota de crédito com o valor total ou parcial ou não aceitar de todo a devolução. Neste último caso os produtos ficam na farmácia e são dados como quebras no stock.

## **6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O farmacêutico deve assegurar o bem-estar e a saúde dos seus utentes, colocando-os sempre em 1.º lugar face a interesses pessoais e comerciais. Os utentes têm reconhecido cada vez mais a evolução desta profissão e o facto de não ser mero vendedor de medicamentos, mas sim um profissional com autonomia técnico-científica, capaz de fornecer informações adequadas sobre toda a terapêutica possível. Por outro lado, tem associada uma vertente humanística e social muito forte. A interação com o utente e a relação interpessoal estabelecida com o mesmo é a chave de sucesso para um bom atendimento e para adquirir pouco a pouco a confiança do utente até à sua fidelização. No meu percurso na FVA fui confrontada diariamente com indivíduos com personalidades, estatutos sociais, crenças, valores e formações académicas diversas, pelo que o sucesso da interação dependia não só do discurso que se empregava mas também da empatia demonstrada. A melhoria da comunicação partiu da minha própria adequação da linguagem corporal, da expressão facial, do estabelecimento do contacto visual, do ajuste do próprio volume e tom de voz.

A mensagem a transmitir deverá englobar os objetivos terapêuticos e promover o uso racional do medicamento por parte do utente, garantindo a sua eficácia e segurança farmacoterapêutica. Deve-se explicar ao utente, de forma simples, o problema que tem, a

forma como vai ser tratado e, sobretudo, fazer ver que o sucesso da terapêutica depende de si próprio (responsabilização). Deverá ser transmitida toda a informação útil, reforçando a importância de respeitar o tempo do tratamento, mesmo que o utente se sinta bem e que o uso incorreto e abusivo dos medicamentos pode conduzir a problemas graves de saúde. A elucidação contempla o modo de administração, precauções, efeitos adversos, contraindicações e condições de armazenamento. Fiz ainda questão de escrever na embalagem dos medicamentos a posologia (especialmente com os utentes mais idosos), complementando deste modo a informação oral com a escrita.

## **7. Dispensa de Medicamentos**

A cedência de medicamentos<sup>14</sup> é, porventura, a face mais visível dos farmacêuticos na farmácia comunitária, paralelamente a todas as outras funções desenvolvidas no serviço. Independentemente de serem classificados como MSRM ou MNSRM (14) a sua dispensa não pode ser encarada meramente como um ato comercial, visto o medicamento ser um bem de consumo com características próprias e devidamente regulamentado. Ambos merecem a mesma atenção, pelo que é dever do farmacêutico zelar pelo uso racional e seguro do medicamento.

### **7.1. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

São considerados MNSRM todos aqueles que não preenchem qualquer uma das condições dispostas no artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (ver Anexo XV) e que podem ser vendidos noutros espaços de saúde que não farmácias mas que têm de conter indicações terapêuticas que se incluam na lista de situações passíveis de automedicação que são referidas no Anexo XVI (14,15). A dispensa deste tipo de medicamentos pode resultar do seu aparecimento numa prescrição médica, por solicitação do utente ou diretamente por aconselhamento farmacêutico. Pelo facto de um determinado medicamento não ser de prescrição médica obrigatória não significa que seja inócuo para a saúde do indivíduo, devendo o farmacêutico alertar para os possíveis efeitos prejudiciais que podem advir da sua incorreta utilização.

### **7.2. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

MSRM são todos aqueles que preenchem as premissas dispostas no artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (Ver Anexo XV). Embora a apresentação de receita médica seja obrigatória nestes casos, no decurso do atendimento, recebi muitos pedidos por parte de utentes para dispensar os MSRM sem receita médica. A maioria reconhecia a necessidade da sua apresentação mas mesmo assim tentava a sua compra, dado o preço relativamente baixo

---

<sup>14</sup> “Ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos” (2).

de alguns ou por puro desconhecimento. Nestes casos tentei abordar da melhor forma a situação, recorrendo a uma justificação plausível e clara para o utente, demonstrando o porquê do imperativo da receita. Os casos mais notáveis no decurso do estágio foram os das benzodiazepinas, dos analgésicos para a dor moderada a forte, dos corticosteroides e dos antibióticos. Se por um lado a grande maioria dos utentes compreendia e até agradecia a explicação, comprometendo-se a trazer a receita para conseqüente dispensa, por outro pude infelizmente constatar que vários clientes ficavam indignados com a recusa da cedência, apesar de a equipa agir corretamente segundo os princípios ético-profissionais.

### **7.2.1. Prescrição Médica e Validação**

O modelo atual de receita médica foi aprovado pelo Despacho n.º15700/2012, de 30 de Novembro, podendo ser do tipo não renovável (validade de 30 dias a partir da data de prescrição) ou renovável (constituída por 3 vias e com validade de 6 meses) (16). Geralmente é eletrónica mas há casos de receitas manuais se se verificar alguma das seguintes condições: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês (17). É ainda estipulada a obrigatoriedade da prescrição médica por sistemas eletrónicos e por DCI, salvo algumas exceções. As vantagens residem na diminuição dos erros de dispensa, agilização da faturação e usufruto do direito de opção sobre medicamentos bioequivalentes com diminuição dos seus encargos económicos (16,17). Quando um farmacêutico recebe uma prescrição médica, deve proceder à sua avaliação e aceitá-la na garantia da observância dos parâmetros dispostos nas normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. v.3.0. (ver Anexo XVII).

Em cada receita podem ser prescritos no máximo até 4 medicamentos distintos ou duas embalagens por medicamento, perfazendo um total de 4 embalagens. A exceção às duas embalagens ocorre no caso dos medicamentos se apresentarem sob forma de embalagem unitária podendo nesse caso serem prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento (17). Durante sensivelmente mês e meio, no final do estágio, pude realizar atendimentos praticamente de forma autónoma, após ter tomado conhecimento dos procedimentos inerentes. Contudo, quando o utente se dirige à farmácia, para além de avaliar as disposições acima referidas, deve ainda ter-se em atenção se a validade da receita expirou, se há ausência da identificação do médico e da respetiva assinatura e no caso das manuais, se estas se encontram rasuradas, corrigidas ou com modificações efetuadas pelo utente ou prescriptor (17). Se surgir alguma dúvida durante a avaliação da prescrição, bem como durante a dispensa, o farmacêutico deverá contactar o médico no sentido de obter esclarecimentos. A FVA apresenta relações cordiais e profissionais com os prescritores, pelo que presenciei alguns telefonemas quando a posologia não era bem clara ou quando o utente referia que a medicação que utiliza para as suas patologias crónicas não era a constante da receita ou o porquê de esta ter sido alterada.

### 7.2.2. Dispensa de MSRM

Embora os trâmites acima descritos pareçam morosos, não deixam de ser fundamentais para evitar erros na faturação e consequente reembolso das participações. Posto isto, a primeira operação a realizar é abrir o *Sifarma 2000* no menu “Atendimento” e efetuar a leitura ótica do Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) (no caso de receitas eletrónicas), que codificam para o princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e número de unidades (18). Portanto, o farmacêutico deve inquirir o utente, questionando-o se pretende um medicamento de marca ou genérico, consultando a listagem gerada:

- Se existir grupo homogéneo, o utente poderá optar por qualquer um que apresente o CNPEM, assumindo para tal a diferença de preço e assinando no verso da prescrição. Se não tiver preferência, o farmacêutico deve dispensar o medicamento com o menor preço disponível, sendo as farmácias obrigadas a ter em stock, no mínimo, “três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo” (17).
- Se não existir grupo homogéneo, o farmacêutico deve dispensar o medicamento mais barato que vai de encontro à prescrição médica, exceto se o utente exercer direito de opção de outro medicamento com o mesmo CNPEM, assinando no verso da receita médica (17).

No caso das receitas onde esteja prescrito o medicamento por nome comercial, e se se tratar de um medicamento de marca sem similar ou sem genérico similar participado, só se poderá dispensar aquele que vem indicado. Se o prescriptor tiver optado pelo de marca, deve apresentar uma justificação através de alguma das seguintes exceções: a) medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, b) reação adversa prévia e c) continuidade de tratamento superior a 28 dias. Este último caso permite ao utente exercer a opção de escolha por um medicamento equivalente desde que seja de preço inferior ao prescrito, assinando também o verso da receita. As exceções constituíram, durante os meus atendimentos, algumas fontes de erro, visto que é obrigatório no *Sifarma 2000* seleccioná-las sempre para que no verso da receita seja incluída a opção do utente. Mais uma vez, com a prática e com a devida orientação e visualização das correções, este erro foi-se dissipando.

Em segundo lugar, deve-se proceder à escolha do organismo de participação e prosseguir no “menu de atendimento”. Desde cedo foram-me inculcadas a necessidade e as vantagens de usar a verificação dos produtos, onde os códigos são lidos de novo com os sensores de leitura ótica. Assim, pode-se detetar se os códigos dos produtos vão de encontro ao selecionado na prescrição, isto é, se estamos na presença do medicamento efetivo e se a quantidade dispensada é igual à verificada. É uma mais-valia que providencia não só uma segurança extra ao profissional de saúde que dispensa, como ao utente que têm a certeza que o que lhe foi cedido está de acordo com o prescrito.

Em terceiro lugar são impressas no verso das receitas informações acerca dos medicamentos compartilhados dispensados, para efeitos de faturação, tais como: o preço inicial, o valor da participação e o valor a pagar após participação. É também pedida a assinatura do utente consoante as disposições verificadas e o profissional carimba, data e assina o verso da prescrição. Finalmente é impressa a fatura (simplificada ou não) para o utente e é carimbada.

Ocorreram dois casos particulares no estágio. Um deles referia-se a prescrições de Azilect® em blisters de 28 unidades, quando este medicamento se encontrava esgotado. Nesta situação, foi possível dispensar duas embalagens de Azilect®, cada uma com 10 unidades, sendo esta troca justificada no lado esquerdo do verso da receita. A outra situação correspondia a receitas manuais onde não era indicado o tamanho da embalagem, fornecendo-se assim a de menor dimensão (17).

### **7.3. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial**

Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial (MSRME) são todos aqueles que se enquadram em qualquer uma das três categorias dispostas no artigo 117.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (ver Anexo XVIII).

Todas as receitas médicas especiais aviadas no decurso do meu estágio diziam respeito a MEP utilizados no tratamento de dependência de opiáceos, como a buprenorfina sublingual; no alívio da dor moderada a intensa (p. ex. dor oncológica) apenas controlada com analgésicos estupefacientes, como fentanilo sob a forma de sistemas transdérmicos; e ainda no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção com recurso ao metilfenidato (Ritalina®). Sob supervisão farmacêutica tive a oportunidade de dispensar os MEP dos dois primeiros casos supracitados. Porém, esta dispensa particular encontra-se fortemente regulada, visto tratarem-se de substâncias passíveis de uso ilícito e abusivo, podendo levar a dependência física e psíquica (19,20). “As receitas contendo medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro)” (17), revestem-se da particularidade de virem identificadas com “RE”- Receita Especial, não podem ser prescritos com outros medicamentos e só podem ser dispensados por farmacêuticos ou sob sua supervisão (17,19). Quando uma destas receitas chega à farmácia, a primeira coisa a fazer é tirar uma fotocópia da receita em conjunto com um documento de identificação de quem levanta a medicação. Para efeitos de controlo interno de stock deste tipo de medicamentos, a FVA anexa a esta fotocópia os códigos de barras dos medicamentos dispensados. Posteriormente, a dispensa segue os mesmos moldes descritos anteriormente, com a exceção da obrigatoriedade de preenchimento num campo do *Sifarma 2000* “Registo de Psicotrópicos”, onde são apontados dados do médico prescriptor, do utente e de quem levanta a medicação (próprio ou terceiros). Neste tipo de dispensa é emitido um Documento de

Psicotr3picos/Estupefacientes que 3 anexoado 3 fotoc3pia da receita. A receita original 3 depois enviada 3 entidade de comparticipa33o para fatura33o e as c3pias das receitas ficam arquivadas na FVA durante 3 anos, por ordem de aviamento (17). Existem ainda procedimentos de controlo de receitu3rio obrigat3rio nas farm3cias em articula33o com o INFARMED, estipulados no of3cio circular n.3 5832/2012 da ANF (ver Anexo XIX).

#### **7.4. Regimes de Comparticipa33o**

Na comparticipa33o de MSRM e MNSRM, o estado compromete-se a pagar uma percentagem do valor do medicamento, assumido diretamente pelas farm3cias. No regime geral, esta percentagem depende do escal3o atribu3do (atualmente, Escal3o A-90%, Escal3o B-69%, Escal3o C-37% e Escal3o D-15%) segundo classifica33o farmacoterap3utica do medicamento em quest3o. No regime especial acresce outra percentagem de acordo com situa333es espec3ficas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes (17,21,22). Deste modo, o utente paga apenas a diferen3a entre o pre3o e a comparticipa33o e as farm3cias s3o reembolsadas posteriormente pela entidade estatal. No decorrer do est3gio aviei diversas receitas com os mais variados organismos de comparticipa33o. No entanto, os mais comuns foram o Servi3o Nacional de Sa3de (SNS) em regime normal, o SNS-Pensionista e o SNS-Diabetes. Este 3ltimo plano 3 caracter3stico de produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* onde o estado comparticipa 85% do PVP das tiras-teste e 100% das agulhas, seringas e lancetas. Estas receitas t3m no seu canto superior direito a sigla MDB e s3o podem conter este tipo de produtos (17).

Pude tamb3m aviar receitas ao abrigo do regime especial que contemplavam comparticipa333es referentes a determinadas patologias (ver Anexo XX), como o Axura® para a doen3a de Alzheimer, Ledertrexato® para a artrite reumatoide, para al3m do j3 referido fentanilo para dor oncol3gica moderada a grave. Para tal, na receita dever3o constar os despachos/diplomas associados a essas patologias. Surgiram-me tamb3m diversos casos de utentes ao abrigo de regime em complementaridade, isto 3, eram beneficiados de uma comparticipa33o por duas entidades distintas (13 organismo - SNS e um 23 organismo), tornando o desconto ainda maior. O processo de aviamento era igual ao referido anteriormente, excetuando a necessidade de fotocopiar a receita com o respetivo cart3o de identifica33o do 23 organismo. Para efeitos de fatura33o, a receita original seguia para o SNS e a c3pia para a entidade de complementaridade.

#### **7.5. Vendas a Cr3dito e Suspensas**

A FVA realiza vendas a cr3dito a determinados utentes com quem possui uma estreita rela33o de fideliza33o. O *Sifarma 2000* regista todos os movimentos na conta do cliente, para que estes possam proceder 3 sua regulariza33o quando a FVA assim o entender. Existe tamb3m a possibilidade de realizar vendas suspensas:

- Quando o utente fica sem medicação e não tem possibilidade de se deslocar ao médico - normalmente ocorre com utentes que realizam medicação crónica e cujo acompanhamento é feito pela FVA. A cedência é feita, comprometendo-se o utente a trazer a receita médica assim que possível. No momento paga a totalidade da medicação e quando trazer a receita é feita a compartição com subsequente reembolso;
- Quando o utente não pretende aviar de uma só vez todos os medicamentos constantes da receita ou quando a farmácia não tem toda a medicação disponível - nestas situações é emitido um talão de venda suspensa na finalização da venda que se anexa à receita. Nestes casos, o utente dispõe na mesma dos 30 dias para regularização, caso contrário estas terão de fechadas para efeitos de faturação. No segundo caso, aquando da reposição do stock, o utente é contactado para retornar à FVA e levar a medicação em falta;
- Quando o utente realiza compras de elevado valor em MNSRM ou produtos de saúde e bem-estar mas não tem o cartão “Farmácias Portuguesas” disponível - neste caso e para acumulação de pontos, é também feita uma venda suspensa. Quando trazer novamente o cartão, a venda suspensa é chamada e os pontos referentes à compra são acumulados.

## 8. Automedicação e Indicação Farmacêutica

A automedicação<sup>15</sup> é uma realidade cada vez mais presente na nossa sociedade, permitindo à população adquirir uma maior autonomia na gestão da sua saúde. Está associada a diversas vantagens para os utentes tais como, a redução da perda de tempo e de custo dos tratamentos. Para além disso, constitui uma alternativa para o difícil acesso a consultas médicas, resolvendo os seus problemas prontamente. Infelizmente, uma das desvantagens prende-se com o atraso de um diagnóstico pelo mascaramento de sintomas mais graves (23). A grande maioria dos utentes comuns não dispõe nem de conhecimentos apropriados nem de experiência para distinguir sintomas e avaliar a gravidade do seu estado de saúde, pelo que a automedicação deverá ficar limitada se os sintomas persistirem ou se agravarem, se existir dor aguda, se os medicamentos utilizados não surtirem efeito, se sofrer de outras patologias, ou se tomar concomitantemente outros medicamentos (23). Geralmente o utente desconhece as interações medicamentosas, a possibilidade de tolerância e/ou dependência e as reações adversas adjudicadas aos MNSRM, pelo que a prática de uma automedicação não suportada nos conselhos de um profissional de saúde com aptidões na área do medicamento, pode originar consequências graves para quem as pratica (23). Sempre que o utente solicite um MNSRM diretamente pelo nome, sem que no entanto faça referência ao seu estado de saúde, o farmacêutico deverá assumir uma atitude pró-ativa e profissional, inquirindo o utente sobre

---

<sup>15</sup> “ A automedicação é a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (43).

a finalidade pretendida, quem o aconselhou e sobre a eventualidade de já o ter administrado em situações anteriores. Especial atenção para as populações especiais como grávidas, mães em aleitamento, bebês, crianças e idosos, as quais não devem recorrer à automedicação (23). Na cedência de medicamentos em indicação farmacêutica a seleção de medidas não farmacológicas ou de um MNSRM é da responsabilidade do farmacêutico, tendo por objetivo o alívio ou resolução de um problema menor, não grave, auto-limitante e de curta duração (2).

A título de exemplo sobre a importância do aconselhamento farmacêutico na automedicação, muitos utentes deslocavam-se à FVA para adquirir um “xarope para a tosse”. Além de muitas das vezes não conseguirem discernir se a tosse era seca ou produtiva, não sabiam que a concentração elevada de açúcares presente nalgumas das formulações não era indicada para diabéticos. O aconselhamento de produtos calicidas apresenta também algumas particularidades, visto que produtos com ácido salicílico não devem ser utilizados por diabéticos e que a área sã à volta do calo deverá ser coberta devido à causticidade da maioria destes produtos.

## 9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

### 9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Os produtos cosméticos<sup>16</sup> e de higiene corporal são regulados pelo Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro e pelas subordinações europeias consecutivas através do mais recente Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de Outubro. Se por um lado o fabrico, controlo, segurança e cumprimento da legislação aplicável aos produtos cosméticos é da *exclusiva responsabilidade* do fabricante, por outro cabe ao INFARMED regular e supervisionar este mercado, garantindo o acesso a produtos cosméticos seguros e com qualidade (24).

A FVA tem vastas marcas destes produtos, dos quais se salientam: Barral DermaProtect®, Akileïne®, Elgydium®, Avène®, A-Derma®, Lierac®, Eucerin®, Vichy®, Uriage® e Bioderma®. Já a nível materno-infantil, salientam-se marcas como Mustela®, Barral BabyProtect® e Klorane Bébé®. Há ainda diversas marcas relativas ao cuidado capilar, como Ducray®, Phyto®, Klorane®, entre outras. Como é visível, existe um sem-número de produtos, divididos por gamas e por linhas, pelo que o aconselhamento a este nível é muito vasto. Senti algumas dificuldades no início do estágio para recomendar este tipo de produtos, uma vez que a nossa formação base neste âmbito é praticamente nula. Assim, com o auxílio de todos os meus colegas de trabalho e mediante os casos que iam surgindo na farmácia, fui adquirindo cada vez mais experiência e conhecimento neste tipo de recomendações. Uma vez que conhecê-los a todos é uma tarefa árdua, o importante é tentar acompanhar as novidades do mercado, estudando os produtos através dos catálogos e pela promoção de formações organizadas por

---

<sup>16</sup> “Qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, (...) com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (44,45).

DIMs desta área. Neste último caso, durante o estágio, tive ações de formação levadas a cabo pela Barral, pela Omega Pharma e pela Tricovel. No entanto, importa salientar que estes produtos não são inócuos e muitas vezes podem levar a reações de hipersensibilidade. Como tal, é fundamental ter conhecimentos básicos sobre a fisiologia da pele e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à maioria das situações reportadas pelos utentes. O farmacêutico tem aqui disponíveis inúmeras situações de indicação farmacêutica, devendo todavia discernir casos de resolução pronta face àqueles específicos que necessitem de ser reencaminhados para acompanhamento médico.

## **9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial**

Os produtos dietéticos destinados a fins medicinais específicos<sup>17</sup> são regulados pelo Decreto-Lei n.º 216/2008, do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Embora não sejam uma categoria com elevado escoamento na FVA, encontram-se alguns tipos destes produtos que colmatam diversas necessidades específicas nutricionais, nomeadamente a nível da geriatria e disfagia como gama Fortimel® e Fresubin® com as suas bebidas e semi-sólidos enriquecidos em calorias, proteínas, entre outros. Para estados diarreicos e deficitários de água e sais minerais, a gelatina Hidrafan® e Bi-Oral Suero® são também uma opção a ponderar.

## **9.3. Produtos Dietéticos Infantis**

Apesar do contínuo incentivo à amamentação materna e deste leite constituir o mais completo e enriquecido alimento que o bebé pode consumir para satisfazer as suas necessidades nutricionais, existem leites que reproduzem uma aproximação cada vez mais fiel ao alimento biológico. Os leites podem ser classificados de acordo com o estado de desenvolvimento ou idade do bebé (iniciação, transição e continuação), sendo que as idades abrangidas em cada etapa e os componentes das formulações variam consoante a marca. Existem ainda leites adequados a situações específicas, como formulações próprias para prematuros ou casos de regurgitação, cólicas, obstipação, alergias, diarreia ou intolerância à lactose. Infelizmente muitos destes produtos encontram-se também à venda em superfícies comerciais sem nenhum tipo de informação, pelo que as farmácias e o seu pessoal constituem uma mais-valia para todos os pais que procuram um melhor aconselhamento para a alimentação dos seus filhos, face aos numerosos produtos existentes no mercado. A FVA trabalha com marcas como NAN® e Nidina®, Milkid®, Aptamil®, Nutribén® e Enfalac® e aconselha os seus clientes segundo as especificações do lactente. Promove a saúde infantil, ao aconselhar o correto modo de preparação e de administração dos leites, alertando para as

---

<sup>17</sup> “Categoria de géneros alimentícios (...), sujeitos a processamento ou formulação especial (...), destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” (46).

proporções, para a temperatura ideal e para a importância de uma correta esterilização dos biberões e das tetinas. A FVA trabalha com outras gamas da Nutribén®, a nível de infusões infantis para regularização do sono e controlo da flatulência e para introdução de alimentos sólidos: a nível das papas (lácteas ou não-lácteas, com ou sem glúten e sem lactose) e com os boiões de fruta, carne e legumes.

#### **9.4. Produtos Fitoterápicos e Suplementos Nutricionais**

A FVA detém vários produtos fitoterápicos e suplementos orientados para as necessidades específicas dos utentes e para promoção do seu bem-estar físico e mental. Estes são requisitados por utentes de todas as faixas etárias, mas são as populações especiais como as crianças, grávidas, mães a amamentar, os idosos polimedicados e os doentes crónicos aqueles que mais suscitam preocupação. Muitos destes produtos são obtidos sem recomendação médica e são tomados concomitantemente com medicação e alimentação, podendo mesmo ser contraindicados ou suscetíveis de gerar interações e efeitos adversos. É fulcral o aconselhamento incisivo do farmacêutico, que reconhece as propriedades das substâncias ativas presentes nestes produtos, juntamente com a multitudine complexa dos restantes constituintes e que reeduca os utentes nesse sentido.

É sabido que a fitoterapia, com os seus medicamentos à base de plantas<sup>18</sup>, constitui uma terapia não convencional e que tem ganho cada vez mais adeptos. Contudo, a sua “naturalidade” confere-lhes uma “falsa inocuidade” e ausência de efeitos secundários, pelo que durante esta dispensa, abordei sempre os utentes no sentido de lhes facultar informação plausível. A FVA trabalha com vários produtos, sendo que os mais dispensados por mim foram o Valdispert®, com extrato de Valeriana, para o alívio temporário de perturbações nervosas ligeiras e da dificuldade em adormecer (25), bem como Pursennide® e Doce Alívio®, contendo respetivamente Sene e Cáscara Sagrada, atuando como laxantes para tratamento da obstipação. Outros medicamentos com elevado escoamento foram o Permixon® (*Serenoa repens*) para a hiperplasia benigna prostática e Daflon 500® (à base de bioflavonoides) para o tratamento da insuficiência venosa. Podem-se ainda destacar as gamas de fitoterapia Arkocápsulas® e da Aboca® (Finocarbo Plus® e Sollievo®), infusões e comprimidos para regularização do trânsito intestinal e com efeito adelgaçante, como o chá Manasul®, a tisana Imperial®, entre outros.

Os suplementos alimentares<sup>19</sup> são frequentemente requisitados na FVA e para os mais variados fins, podendo-se distinguir a gama Centrum® como o multivitamínico mais pedido, Sagenor®

---

<sup>18</sup> “Qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (14).

<sup>19</sup> “Géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico (...), comercializadas em forma doseada, (...), que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (47).

e Neurozan® para o cansaço físico e intelectual, Amazing!® para a performance sexual, Matervita® e Natalben® para grávidas e mulheres em preconcepção ou amamentação e Magnesium® para situações de carência de magnésio. Para dores osteoarticulares e regeneração dos tecidos cartilagosos, aconselhei diversos suplementos de glucosamina/condroitina/ácido hialurónico constituindo uma opção para os utentes que apresentam desgaste a este nível. Acompanhei também o caso de uma utente idosa, que referia complicações na via urinária, relatando “comichão e ardor”. Infelizmente esta situação não foi reportada ao seu médico de família pelo constrangimento e pudor. Desta forma, embora fosse necessário uma avaliação médica para despistar possível infeção bacteriana urinária, optei por ceder-lhe Spasmurim®, suplemento que reduz os sintomas e ajuda a libertar as bactérias da via urinária, requerendo para isso a ingestão de uma grande quantidade de água.

### **9.5. Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário**

Apesar do atendimento ser essencialmente dirigido para medicamentos e produtos para uso humano, a farmácia constitui uma superfície de retalho onde é possível vender PUV e MUV a título acessório. A FVA apostas nestes produtos, não só por estar numa zona mista, citadina e rural, onde existem animais de companhia e animais de explorações agrícolas como também se localiza adjacente a uma clínica veterinária.

Os MUV<sup>20</sup> e os PUV<sup>21</sup> são distinguidos, respetivamente, no Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Junho e no Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de Setembro. Visto que o estágio decorreu na Primavera, altura mais suscetível para as picadas das pulgas e carraças, tive a oportunidade de dispensar alguns PUV como desparasitantes externos sob a forma de pipetas, coleiras e spray (Frontline®, Bolfo®, Advantix®). A nível de MUV assisti à dispensa de anticoncecionais como Megecat® e Pilusoft®, desparasitantes internos (Strongid® e Drontal®) e ainda Terramicina®. Em qualquer dos casos, é necessário atender ao peso do animal em questão, a espécie e explicitar o modo de aplicação e precauções. Porém, existem ainda medicamentos de uso humano que podem ser administrados aos animais, sendo necessário um ajuste da dose. Houve um caso de um utente que se dirigiu à FVA com uma receita proveniente do Médico Veterinário para tratamento de uma dermatomicose no seu cão. Foi cedido itraconazol para esta afeção cutânea, com conseqüente adaptação de posologia e via de administração.

---

<sup>20</sup> “Toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (48).

<sup>21</sup> “A substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada: i) Aos animais, para promoção do bem-estar e estado higio-sanitário, coadjuvando ações de tratamento, de profilaxia ou de manejo zootécnico, designadamente o da reprodução; ii) Ao diagnóstico médico-veterinário; iii) Ao ambiente que rodeia os animais, designadamente às suas instalações” (49).

Para efeitos de controlo e fiscalização, a FVA tira cópias das receitas médico-veterinárias e mantêm-nas em arquivo por 5 anos (26). Como é visível, esta secção exige conhecimento e entrecruzamento de valências no âmbito dos produtos de saúde humanos e animais e a necessidade permanente de atualização.

## **9.6. Dispositivos Médicos**

Apesar de não se reconhecer em primeira instância a importância dos DM, o facto é que eles se encontram dispersos por toda a FVA e têm elevada rotatividade. Embora os seus objetivos sejam similares aos dos medicamentos (prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença), os mecanismos pelos quais os atingem não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas (27). A sua definição e finalidades encontram-se descritas no Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho (28) e podem ser classificados em quatro categorias consoante critérios como: potenciais riscos inerentes à sua utilização, duração do contacto com o corpo humano, a sua invasibilidade e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo (29). Segue-se a categorização e os exemplos mais recorrentes na FVA:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco - destacam-se sacos coletores de urina, pulsos, meias, joelheiras, algodão, ligaduras e meias de compressão. Durante a minha passagem, realizei encomendas específicas deste último DM consoante as características pretendidas pelo utente, sendo-lhes para isso pedidas as medidas exatas de pontos específicos das pernas;
- Dispositivos médicos de classe IIa - baixo médio risco - compressas de gaze, pensos, termómetros, medidores de tensão. Diversos produtos da marca Aboca®, como o Libramed®, também se incluem nesta categoria;
- Dispositivos médicos da classe IIb - alto médio risco - material de penso para feridas, canetas de insulina e preservativos masculinos;
- Dispositivos médicos de classe III - alto risco - pensos com medicamentos.

Muito solicitados foram também DM para autodiagnóstico, como testes de gravidez e equipamentos para medição da glicémia, bem como frascos para recolha de amostras (29).

## **10. Outros Serviços Prestados na Farmácia Vale D'Álvaro**

“As farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes” (1). Estes serviços encontram-se referidos na Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro (30) e constituem mais uma área de intervenção do farmacêutico. Quando aplicável, os serviços são realizados nos gabinetes de atendimento personalizado descritos anteriormente. Entre os serviços prestados pela FVA, os mais requisitados são sem dúvida a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos (medição da pressão arterial, da glicémia e do colesterol), havendo também a distribuição domiciliária de medicamentos, a administração de vacinas e injetáveis e consultas de podologia e audiologia.

## **10.1. Determinação dos Parâmetros Fisiológicos e Bioquímicos**

Sendo este o serviço mais requisitado pelos utentes da FVA e como futura farmacêutica, foi meu dever sinalizar situações de risco para a saúde e reencaminhar utentes para o médico como forma de deteção precoce e resolução atempada. Quando já não é possível e caso os utentes já estejam identificados e com medicação instituída, promovi a monitorização contínua dos resultados e uma adesão à terapêutica, a fim de se atingirem resultados clínicos favoráveis ao utente. No final de cada medição, devem ficar registados os valores dos parâmetros avaliados num cartão específico oferecido ao utente e que permite acompanhar a sua evolução, sendo por isso pedido que se faça acompanhar desse cartão sempre que haja novas avaliações.

### **10.1.1. Medição da Pressão Arterial**

A hipertensão arterial é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Deve-se por isso realçar a importância do seu controlo não só nos hipertensos, mas também em indivíduos com história familiar ou fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Por sua vez a hipotensão pode também ser causa de sensação de fraqueza, desmaios e tonturas. Quando eram solicitadas estas medidas, acompanhava os utentes para o gabinete de atendimento, deixando-os à vontade e confortáveis. Questionava se tinham consumido alguma bebida com cafeína, se tinham fumado na meia hora anterior ou se tinham chegado a pé à farmácia, visto que todas estas situações são suscetíveis de provocar oscilações nos resultados. Em todo o caso, e com conversa calma de circunstância, aguardava sensivelmente 5 minutos para que o ritmo cardíaco estabilizasse. Para a medição, pedia ao utente que afastasse roupa apertada a fim de colocar a braçadeira e que se mantivesse em silêncio no decurso desta. Consoante os resultados, incentivava a aplicação de medidas não farmacológicas no caso dos hipertensos como por exemplo: redução da ingestão de sal, prática regular de exercício físico, cessação tabágica, consumo moderado de álcool, dieta rica em frutas e vegetais, diminuição da ingestão de gordura saturada, e se aplicável, o reforço da necessidade da terapia farmacológica. Se estivesse perante um caso de hipotensão, poder-se-ia mesmo aconselhar a ingestão moderada de sal e de alguns cafés para normalização dos valores e melhoria do bem-estar.

### **10.1.2. Medição da Glicémia e do Colesterol Total**

Outros dois parâmetros possíveis de serem avaliados na FVA são a glicémia e o colesterol total. O primeiro é essencial em doentes diabéticos para que haja uma monitorização assertiva e o retardar do aparecimento das complicações associadas à diabetes. O segundo é reconhecido como mais um dos fatores envolvidos no aparecimento da doença cardiovascular. Realizei várias vezes estas medições, garantido sempre que o material estava ao meu alcance no gabinete de atendimento, como álcool a 70%, algodão, lancetas, tiras de teste e aparelhos de medição. Avaliava em primeira mão se o utente tinha as mãos frias e se necessário pedia-lhe para friccionar o local próximo à punção de modo a permitir um aporte maior de sangue.

O procedimento era sempre realizado com luvas e o local da punção era desinfetado com álcool, deixando-o secar. Após a punção, recolhia o sangue para a tira de teste e esperava pelos resultados. O material contaminado e o material cortante eram descartados para contentores próprios, após utilização. A diferença na determinação destes parâmetros é que a medição da glicémia deve ser preferencialmente realizada em jejum ao passo que a do colesterol total pode ser realizada a qualquer hora do dia. Para a medição do colesterol é necessária maior quantidade de sangue. Os equipamentos utilizados para as medições da glicémia e do colesterol total foram, respetivamente, Freestyle Freedom Lite® e Accutrend GCT®.

Mais uma vez e quando necessário, os utentes eram aconselhados sobre medidas não farmacológicas como adoção de uma dieta saudável, pobre em açúcares e gorduras saturadas e a prática regular de exercício físico. Se os valores fossem muito díspares, o utente era aconselhado a ir ao seu médico.

## **10.2. Administração de Vacinas e Injetáveis**

De acordo com a deliberação nº 145/CD/2010 “a administração de vacinas nas farmácias de oficina é da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico da farmácia de oficina e deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específicos e exclusivamente contratados para esse efeito” (31). A FVA possui três farmacêuticos devidamente habilitados e tem as condições requeridas para a administração de vacinas não incluídas no PNV e de injetáveis (31,32). Embora não tenha presenciado nenhuma administração, assisti à preparação de injetáveis, sendo o Voltaren® (anti-inflamatório) e o Relmus® (relaxante muscular) os mais requisitados. Para precaver situações que possam levar a reações anafiláticas, é recomendado aos utentes que realizem a primeira administração de qualquer injetável numa unidade de saúde que possua ainda melhores meios para atuação nestes casos. Um procedimento a adotar é sempre o do registo no *Sifarma 2000* deste serviço, que inclui o nome do utente, a data de nascimento, o nome da vacina, lote e via de administração e a identificação profissional do farmacêutico que a administrou (32).

## **10.3. Distribuição Domiciliária de Medicamentos**

Este serviço de grande utilidade permite que a FVA faça a distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde sempre que solicitado, com recurso a viatura própria. A FVA encontra-se sempre disponível para satisfazer estas necessidades a qualquer cliente sendo muito cómodo especialmente para aqueles que apresentam mobilidade reduzida ou na impossibilidade de se deslocarem fisicamente à farmácia. Além destes casos a FVA distribui medicamentos a algumas instituições do concelho de Bragança, como lares de idosos onde o médico faz visita e prescreve a medicação. Esta foi outra das atividades que realizei no estágio e de periodicidade semanal, onde fui encarregue de trazer as receitas para a FVA

provenientes de instituições como por exemplo a Fundação Betânia. Posteriormente e após ter preparado a medicação com conseqüente processamento do receituário, levava-a até ao local correspondente. Para além destas instituições de repouso, realizei também alguns domicílios que me foram pedidos, desde particulares a clínicas médicas.

#### **10.4. Consultas de Podologia e Audiologia**

A FVA dispõe de consultas de podologia e de audiologia, que primam pela sua adequabilidade às necessidades específicas de alguns dos utentes, ao nível do diagnóstico e da terapêutica das patologias que afetam o pé e na conservação da audição, no diagnóstico e na reabilitação auditiva, respetivamente (33,34). Normalmente os utentes são referenciados pela equipa para estas consultas mediante o seu histórico e acompanhamento terapêutico que é feito na farmácia. Estas consultas são efetuadas por profissionais devidamente habilitadas e são realizadas mediante marcação em dias específicos, aquando da deslocação dos profissionais. De destacar a elevada adesão à primeira, devido ao predomínio do pé diabético e de onicomicoses.

#### **10.5. Programa VALORMED**

A VALORMED constitui uma sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso. O objetivo é disponibilizar aos cidadãos, através de contentores instalados na farmácia, um sistema cómodo, amigo do ambiente que permita uma eliminação correta dos resíduos (35,36). Enquanto profissional de saúde, foi meu dever incentivar os utentes da FVA a participarem neste programa. A larga maioria da comunidade servida pela farmácia apresenta-se consciencializada para esta problemática, visível na frequência da mudança dos contentores. Auxiliei ainda no fecho dos contentores e no preenchimento da ficha dos mesmos, donde constava o n.º da farmácia, o peso e a rubrica. O original da ficha segue juntamente com contentor através da recolha pela OCP ou pela Cooprorar, sendo o duplicado arquivado na farmácia.

### **11. Preparação de Medicamentos**

Com a crescente industrialização e padronização dos processos de fabrico, a preparação de medicamentos na farmácia de oficina tem vindo a cair em desuso. A indústria farmacêutica tem conseguido colmatar muitas das lacunas existentes no mercado no que diz respeito não só à produção de medicamentos como também a outros produtos de saúde. Contudo, continua a ser necessário dar resposta aos pedidos onde a individualização da terapêutica é uma necessidade. O farmacêutico deve por isso ir de encontro à sua satisfação, já que possui as competências necessárias para a produção de medicamentos manipulados (MM) (37).

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, estes representam qualquer fórmula magistral (preparado segundo receita médica) ou preparado oficial (segundo as indicações compendiais de uma

farmacopeia ou de um formulário) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Quando prepara um MM, o farmacêutico deve garantir a qualidade da preparação pela observância das “boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” (37,38).

Durante o estágio na FVA tive a oportunidade de visualizar e preparar suspensões orais de trimetoprim a 1% (ver Anexo XXI) e preparações extemporâneas de antibióticos, para além de se prepararem pomadas de vaselina salicilada, soluções de minoxidil, entre outras.

Relativamente à prescrição, as receitas de MM não podem conter outros medicamentos/produtos, sendo que verifiquei esse critério quando as receitas eram aviadas (17). Antes de proceder à manipulação em si, o farmacêutico deverá verificar se o medicamento que se propõe preparar é seguro e se reúne todas as condições para iniciar a preparação. O laboratório da FVA possui o equipamento mínimo de laboratório obrigatório por lei (39), as MP, material de acondicionamento, as condições físicas, ambientais e de higiene requeridas e a documentação necessária à preparação dos MM. Esta última contempla a qualidade dos MM, visando a sua rastreabilidade e reconstituição do histórico, através do registo dos dados referentes às operações de preparação e controlo efetuadas.

Como já referido, as MP têm de estar de acordo com a Farmacopeia Portuguesa ou equivalente decretado por lei e devem vir anexadas de um certificado de análises (37). Estas devem manter-se acondicionadas na sua embalagem original sempre que possível e devem estar devidamente identificadas e rotuladas. Sempre que haja movimentações de MP, deve ser preenchida a ficha do produto para cada uma delas. Cada ficha deve apresentar os seguintes dados: denominação da matéria-prima, nome do fornecedor, número e data da fatura de aquisição, data da receção e número do lote, quantidade recebida e prazo de validade, número do boletim de análise, saída da matéria-prima para preparação de medicamentos manipulados ou por quebra e quantidade atualizada da matéria-prima existente no armazém.

Quando realizava a manipulação propriamente dita, preenchia a “Ficha de Preparação” com o n.º do lote atribuído pela FVA, características e informações acerca das MP utilizadas, técnica de preparação, acondicionamento, controlo de qualidade, prazo de validade e cálculos necessários ao PVP. Tanto as fichas de MP como as de preparação ficam arquivadas em dossier por um período de 3 anos, segundo as boas práticas (38).

O acondicionamento do manipulado vai de encontro às suas especificidades e necessidades de conservação, sendo que para as soluções orais de trimetoprim utilizei um frasco de vidro âmbar e para a vaselina salicilada um boião esterilizado, com acondicionamento secundário em cartonagem opaca. Já a rotulagem é feita com um autocolante específico da FVA com identificação da farmácia e da diretora técnica, onde é indicado a formulação do manipulado,

a data de preparação, o prazo de validade, instruções de utilização, posologia, via de administração, condições de conservação e o PVP.

O PVP dos MM é calculado segundo o valor dos honorários, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem, de acordo com o estabelecido pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho (40). Sob este preço pode ser realizada uma comparticipação de 30% nas situações previstas no Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro (41). Os medicamentos comparticipáveis encontram-se em anexo ao mesmo despacho.

## **12. Contabilidade e Gestão - Processamento de Receituário e Faturação**

### **12.1. Fim do Dia**

Nas semanas em que estive no atendimento na FVA e sempre que necessário, no final do dia, procedia ao encerramento da minha caixa. Com auxílio do *Sifarma 2000*, realizava o somatório das vendas associadas ao meu código, assim como o fecho e abertura do terminal multibanco integrado no posto de trabalho. Os valores eram então apontados, sendo posteriormente integrados com os obtidos pela Dra. Isabel, isto porque os estagiários da FVA trabalham sempre nos postos designados pela diretora técnica.

### **12.2. Processamento de Receituário e Conferência**

Quando uma venda é finalizada, é emitida uma fatura/recibo que serve para efeitos de dedução no Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares (IRS), devendo ser rubricado, carimbado e entregue ao utente. O valor da venda só é dedutível no IRS caso os produtos apresentem um IVA de 6% ou quando os produtos com IVA a 23% se fizerem acompanhar de receita médica.

Sempre que haja partições dos medicamentos envolvidos numa receita, o *Sifarma 2000* pede para introduzir a receita na impressora, servindo o seu verso como documento para a faturação. No verso são impressos os seguintes dados: identificação da farmácia, data e número da venda, código de identificação do operador, número da receita e respetivo lote, organismo participante, identificação dos medicamentos comparticipados (nome, código, quantidade e PVP), percentagem de comparticipação e preço a pagar pelo utente.

A conferência permite verificar se a frente e o verso da receita estão em consonância e é feita diariamente, para cada mês, primeiramente por cada um dos colaboradores que realizam a dispensa e depois é supervisionada, geralmente, pelo Dr. Frederico e pela Dra. Carla. Na conferência de receitas confirma-se se os medicamentos prescritos coincidem com os dispensados, se o regime de comparticipação e despachos/portarias foram bem aplicados, a validade da receita, a assinatura do médico, vinheta do médico ou da instituição de saúde, se a receita possui o carimbo da farmácia, a rubrica do colaborador e a assinatura do utente.

Durante o estágio também procedi à conferência, sendo que os erros mais comuns foram a falta da assinatura do médico, a omissão do n.º de beneficiário, a validade da prescrição expirada, algumas trocas de organismo e diferenças entre medicamentos prescritos e dispensados. Neste caso estas receitas eram postas de parte para que os farmacêuticos responsáveis procedessem à sua correção. Na eventualidade de haver alguma inconformidade, é efetuada a reimpressão do verso da receita, com a justificação desta necessidade pelo farmacêutico. Após conferência, as receitas eram triadas primeiramente segundo os organismos SNS-regime normal, SNS-pensionista e todos os restantes, para efeitos de agilização do processo. O “enlotamento” é feito para cada organismo, sendo que a cada lote corresponde um conjunto de 30 receitas, cada uma delas com uma numeração sequencial que é atribuída pelo *Sifarma 2000*. Apenas o último lote de cada organismo é que se pode encontrar incompleto. À medida que os lotes vão ficando completos, é emitido um verbete de identificação desse lote, que segue juntamente com os restantes documentos da faturação (42).

### **12.3. Faturação**

A faturação é realizada no final do mês e é essencial, na medida em que a FVA envia a todos os organismos participantes as faturas para que seja reembolsada nas compartipações efetuadas. Todo o receituário, verbetes de identificação de lotes, fatura mensal (em duplicado), relação resumo de lotes e notas de crédito/débito (em duplicado), relativos à faturação do SNS devem ser enviados para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) até ao dia 10 do mês seguinte (42). Na FVA fica um exemplar da fatura mensal, outro da relação resumo de lotes e o comprovativo dos correios. Para faturação dos restantes organismos, é enviada à ANF a fatura mensal e a relação resumo de lotes em triplicado, sendo que o quadruplicado fica na farmácia. Também estes seguem via correio registado com aviso de receção.

### **12.4. Receituário Devolvido**

O CCF realiza até dia 25 de cada mês a conferência do receituário. Se forem detetadas algumas irregularidades, serão reencaminhados para a farmácia os documentos passíveis de retificações, as receitas e a listagem dos erros com a sua justificação assim como o valor inerente a esses desvios. O Dr. Frederico é o responsável pela análise e correção dos supracitados, para que as receitas devolvidas possam entrar novamente na faturação do mês seguinte, não prejudicando a FVA. Consoante o observado, é emitida uma nota de crédito ou de débito.

### 13. Considerações Finais

Este estágio curricular foi de encontro a todos os objetivos a que me tinha proposto como futura farmacêutica, sendo uma experiência enriquecedora, que me fez crescer a nível profissional e pessoal. Aprendi a relacionar-me com o utente, a compreendê-lo e a servir as suas necessidades. O esforço e a dedicação transmitidos pela equipa de trabalho faz da FVA uma das farmácias mais requisitadas em Bragança da qual muito me orgulho de ter feito parte.

Margens de lucro cada vez mais baixas, descidas do preço dos medicamentos, custos fixos a aumentarem e a concorrência de outros retalhistas obrigam a uma “ginástica financeira” por parte da FVA. Todavia, a equipa orgulha-se de nunca baixar a qualidade dos serviços prestados, onde o utente é o foco e onde o farmacêutico tem um papel preponderante.

Em suma, o estágio permitiu colmatar algumas lacunas existentes a nível prático no decorrer do curso, preparando-me para exercer a profissão farmacêutica com confiança e distinção.

### 14. Bibliografia

1. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Legis Farm Compil. 2007;
2. Santos HJ, Cunha IN da, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farm. 2009;
3. Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro. Diário da República. 2007;2.ª Série(n.º 247).
4. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Aplicação das novas margens máximas de comercialização - esclarecimentos. Circ Inf. 2014;(N.º 047/CD/8.1.6.).
5. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Alteração das margens máximas de comercialização. Circ Inf. 2014;(N.º 025/CD/8.1.6.).
6. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf). Consultado a 7 de julho de 2014.
7. Conselho Directivo do INFARMED. Deliberação n.º414/CD/2007. 2007;
8. INFARMED I.P. Sistemas transdérmicos contendo fentanilo. 17 junho 2014.
9. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Domperidona - Restrições de utilização. Circ Inf. 2014;(N.º109/CD/8.1.7.).
10. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro. Legis Farm Compil. 2011;

11. Deliberação n.º 1497/2004, de 7 de Dezembro. Diário da República. 2004;2.ª Série(n.º 303).
12. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde - INFARMED I.P. Medicamento falsificado - Viartril-S, 250 mg, cápsula. 2014;(N.º 120/CD/8.1.7.).
13. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde - INFARMED I.P. Recolha voluntária de lote do medicamento Tantum Verde (benzidamina+benzocaína), pastilhas. 2014;(N.º 134/CD/8.1.7.).
14. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto. Legis Farm Compil. 2006;
15. INFARMED I.P. Classificação quanto à dispensa ao público. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMAN/O/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO\\_QUANTO\\_A\\_DISPENSA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMAN/O/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA). Consultado a 18 de junho de 2014.
16. INFARMED I.P. Despacho n.º15700/2012, de 30 de Novembro. Legis Farm Compil. 2012;
17. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. v.3.0. 13/02/2014.
18. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Circ Inf. 2013;(N.º 001/CD/8.1.6.).
19. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Legis Farm Compil. 1993;
20. INFARMED I.P. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legis Farm Compil. 1994;
21. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Legis Farm Compil. 2010;
22. Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro. Diário da República. 2010;1.ª Série(n.º 182).
23. INFARMED I.P. Automedicação. Saiba mais sobre #29/Novembro 10. 2010;
24. INFARMED I.P. Produtos Cosméticos. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Consultado a 16 de maio de 2014.
25. Valdispert 125 mg comprimidos revestidos. Resumo das Caracter do Medicam. 2009;
26. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Venda de medicamentos veterinários. Circ Inf. 2012;(N.º 151/CD/8.1.6.).
27. INFARMED I.P. Dispositivos Médicos. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS). Consultado a 5 de junho de 2014.
28. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. Legis Farm Compil. 2009;
29. INFARMED I.P. Dispositivos médicos na farmácia. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/AQUI\\_SICAO\\_E\\_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS\\_FARMACIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUI_SICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA). Consultado a 5 de junho de 2014.

30. INFARMED I.P. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Legis Farm Compil. 2007;
31. INFARMED I.P. Deliberação n.º 145/CD/2010. 2010;
32. INFARMED I.P. Deliberação n.º 139/CD/2010. 2010;
33. Associação Portuguesa de Podologia. Podologia. Disponível em <http://www.appodologia.com/index.php/podologia>. Consultado a 14 de junho de 2014.
34. Sindicato Nacional dos Técnicos Superiores de Saúde das Áreas de Diagnóstico e Terapêutica. Audiologia/Audiologista. Disponível em <http://stss.pt/conteudos/profissoes/audiologia-audiologista>. Consultado a 14 de junho de 2014.
35. VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos. Processo. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>. Consultado a 14 de junho de 2014.
36. VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos. Quem Somos. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>. Consultado a 14 de junho de 2014.
37. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legis Farm Compil. 2004;
38. INFARMED I.P. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legis Farm Compil. 2004;
39. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Diário da República. 2004;2.ª Série(n.º 303).
40. INFARMED I.P. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Legis Farm Compil. 2004;
41. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. Diário da República. 2010;2.ª Série(n.º 242).
42. ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde I.P. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. Setembro 2013.
43. INFARMED I.P. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legis Farm Compil. 2007;
44. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro. Legis Farm Compil. 1998;
45. Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de Outubro. Diário da República. 2010;1.ª Série(n.º 205).
46. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro. Diário da República. 2008;1.ª Série(n.º 219).
47. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho. Diário da República. 2003;1.ª Série(n.º 147).
48. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho. Diário da República. 2008;1.ª Série(n.º 145).
49. Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de Setembro. Diário da República. 2009;1.ª Série(n.º 179).



## ANEXOS

### Anexo I - Abordagem tradicional ao desenvolvimento farmacêutico vs. abordagem melhorada pelo QbD (1)

| Aspeto  | Abordagem mínima/tradicional  | Abordagem melhorada pelo QbD   |
|---|---|--|
| <b>Desenvolvimento farmacêutico em geral</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalmente empírica</li> <li>• A pesquisa no desenvolvimento é conduzida com uma variável de cada vez</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemática, estabelecendo um entendimento mecanicista dos atributos materiais e dos parâmetros do processo que afetam os CQAs do produto final</li> <li>• Experiências multivariadas para entender o produto e o processo</li> <li>• Criação do <i>Design Space</i></li> <li>• Utilização da ferramenta PAT</li> </ul> |
| <b>Processo de manufatura</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixa</li> <li>• Validação baseada principalmente nos primeiros lotes iniciais de grande escala</li> <li>• Foco na otimização e na reprodutibilidade</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustável dentro do <i>Design Space</i></li> <li>• Abordagem à validação em todo o ciclo de vida e, idealmente, verificação contínua do processo</li> <li>• Foco na estratégia de controlo e na robustez</li> <li>• Uso de métodos de controlo estatístico do processo</li> </ul>                                       |
| <b>Controlos do processo</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes no processo para decisões de avanço/permanência</li> <li>• Análise <i>off-line</i></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferramentas PAT utilizadas com controlos adequados de <i>feedforward</i> e <i>feedback</i></li> <li>• Processo operacional monitorizado, a tender para apoiar os esforços de melhoria contínua pós-aprovação</li> </ul>   |
| <b>Especificações do produto</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meio principal de controlo</li> <li>• Baseadas nos dados de lotes disponíveis no momento do registo</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parte da estratégia global de controlo de qualidade</li> <li>• baseadas no desempenho do produto desejado com dados de apoio relevantes</li> </ul>  |
| <b>Estratégia de controlo (<i>control strategy</i>)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualidade do produto controlada principalmente pelos produtos intermediários ou pelo teste final do produto</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualidade do produto assegurada com base numa estratégia de controlo do risco, para entendimento do produto e do processo</li> </ul>  |
| <b>Gestão do ciclo de vida</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reativa (ou seja, por resolução de problemas e ações corretivas)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ações preventivas</li> <li>• Facilitação da melhoria contínua</li> </ul>  |

1. Adaptado de ICH. ICH Harmonised tripartite guideline : Pharmaceutical Development Q8(R2). 2009.

## Anexo II - Listagem de “entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias ativas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos”

2013-05-31

Entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias ativas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos

| NOME/NAME   | TIPO/<br>SCOPE | MORADA/ADDRESS   | CÓDIGO POSTAL/<br>POSTAL CODE    | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS/<br>MANUFACTURING OPERATIONS  | DIRECTORES TÉCNICOS/QUALIFIED<br>PERSONS                 |
|---|----------------|--|----------------------------------|---|--|
| Acaill Gás, S.A.  | H              | Rua de São Miguel, n.º 104 - S. Miguel de Souto, Valerico                        | 4524-906 Sta. Maria da Feira     | Ar Medicinal Sintético; Oxigénio Medicinal Gasoso; Oxigénio Medicinal Líquido.  | Daniela da Silva Almeida                                 |
| Acaill Gás, S.A.  | H              | Rua da Gesteira de Cima, n.º 134 e n.º 280 - S. Miguel de Souto, Valerico        | 4524-906 Sta. Maria da Feira     | Oxigénio Medicinal Líquido.   | Daniela da Silva Almeida                                 |
| Advanced Accelerator Applications (Portugal) Unipessoal, Lda. | H / ME         | Rua Fonte das Sete Bicas, 170  | 4460-203 Matosinhos              | Estéreis - Radiofarmacêuticos.  | Joaquim Manuel Ruivo Casas Novas                         |
| Air Líquide Medicinal, S.A.                                   | H              | Rua 5 de Outubro, 4666   | 4430-802 Avintes                 | Oxigénio Medicinal Criogénico; Oxigénio Medicinal Comprimido.   | Paulo Jorge de Sousa Pereira                             |
| Air Líquide Medicinal, S.A.                                   | H              | Zona Industrial das Corredoras, Variante Industrial da Arruda dos Vinhos, n.º 13 | 2630-355 Arruda dos Vinhos       | Oxigénio Medicinal Criogénico.  | Paulo Jorge de Sousa Pereira                             |
| Atlantic Pharma - Produções Farmacêuticas, S.A.               | H / ME         | Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  | 2710-089 Sintra                  | Estéreis - Líquidos de pequeno volume. Não estéreis - Líquidos de uso interno, semi-sólidos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.  | Raquel Gomes Feio Sobral Sequeira                        |
| Baldacci Portugal, S.A.                                       | H              | Av. de Sta Iria da Azoia, Bloco B/C  | 2695-381 Santa Iria da Azoia     | Não estéreis - líquidas, semi-sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, supositórios, cápsulas duras, pós). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física.   | Maria João Mega T. Maruta                                |
| Bial Portela & CA., S.A.                                      | H / ME         | Av. da Siderurgia Nacional   | 4745-457 S. Mamede do Coronado   | Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós e granulados).  | Maria Paula Azevedo Teixeira José Carlos Torres Ferreira |
| Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.                     | H / ME         | S. Martinho do Bispo   | 3040-086 Coimbra                 | Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. Controlo de qualidade de produtos importados: microbiológicos não-estéreis e química/física. Certificação de lote de produtos não-estéreis importados. Medicamentos Experimentais: líquidas e sólidas (cápsulas duras, comprimidos e líquidos para uso interno); Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. | Maria Teresa Neto Murta                                  |
| Cipran - Comp. Ind. Produtora de Antibióticos, S.A.           | SA             | Vale do Carregado  | 2600-726 Castanheira do Ribatejo | Substâncias Activas. Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física.  | Margarida Maria Vassalo G. Tavares                       |

H - Medicamentos de uso humano / Medicinal products for human use;  
ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
SA - Substâncias ativas / Active pharmaceutical ingredients.

1/7

| NOME /NAME                                | TIPO/<br>SCOPE | MORADA/ADDRESS   | CÓDIGO POSTAL/<br>POSTAL CODE | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS/<br>MANUFACTURING OPERATIONS   | DIRECTORES TÉCNICOS/ QUALIFIED<br>PERSONS     |
|---|----------------|--|-------------------------------|--|---|
| DLA Farmacéutica, S.A.                    | H / ME         | Estrada da Quinta, n.º 148 - Manique de Baixo.                                       | 2645-436 Alcabideche          | Certificação de lote de medicamentos estéreis e não-estéreis. Acondicionamento secundário de não-estéreis. Medicamentos Experimentais: Certificação de lote de medicamentos não-estéreis. Acondicionamento secundário.   | Maria Margarida Dias Curado Baptista de Sousa |
| Farmalabor - Produtos Farmacéuticos, Lda. | H / ME         | Zona Industrial de Condeixa-a-Nova   | 3150-194 Condeixa-a-Nova      | Estéreis - Certificação de lote. Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, pós, pensos transdérmicos e hormona propionato de testosterona). Acondicionamento primário de cápsulas moles. Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais: Não estéreis - líquidas e sólidas (cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. | Maria da Graça Ferreira Vasco                 |
| Gasin - Gases Industriais, S.A.           | H              | Rua do Progresso, n.º 53 - Perafita  | 4451-801 Leça da Palmeira     | Oxigénio Medicinal Líquido; Oxigénio Medicinal Comprimido.   | Maria Alexandra Norton Méxedo                 |
| Gasin - Gases Industriais, S.A.           | H              | Estrada Nacional 249, 3 Km 1,8-D   | 2735-307 Cacém                | Oxigénio Medicinal Líquido; Oxigénio Medicinal Comprimido.   | Maria Alexandra Norton Méxedo                 |
| Gasoxmed - Gases Medicinais, S.A.         | H              | Zona Industrial da Maia I, Sector VIII, Lote XV                                      | 4475-132 Maia                 | Oxigénio Medicinal Líquido; Oxigénio Medicinal Comprimido.   | Sónia Lúcia Gigante F. Carvalho               |
| Generis Farmacéutica, S.A.                | H / ME         | Rua João de Deus, n.º 19 - Venda Nova  | 2700-487 Amadora              | Estéreis - Certificação de lote; Não estéreis - sólidas (comprimidos, cápsulas duras); Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais.   | Maria da Conceição Pinho Ferreira             |
| Generis Farmacéutica, S.A.                | H              | Rua Comandante Carvalho Araújo - Sete Casas  | 2670-540 Loures               | Não estéreis - sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, pós e granulados).  | Rui Manuel Lopes Martinho                     |
| Genibet Biopharmaceuticals, S.A.          | SA / ME        | Edifício da Instalação Piloto IBET - Av. da República - 4.º Piso - Quinta do Marquês | 2781-901 Oeiras               | Produtos biotecnológicos   | Julia Oliveira                                |

H - Medicamentos uso humano / Medicinal products for human use;  
 ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
 SA - Substâncias activas / Active pharmaceutical ingredients.

| NOME / NAME   | TIPO / SCOPE | MORADA / ADDRESS                         | CÓDIGO POSTAL / POSTAL CODE      | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS / MANUFACTURING OPERATIONS   | DIRECTORES TÉCNICOS / QUALIFIED PERSONS                 |
|---|--------------|--|----------------------------------|--|---|
| Laboratório Edol - Produtos Farmacéuticos, S.A.                     | H            | Av. 25 de Abril, n.º 6 - 6 A             | 2795-195 Linda-a-Velha           | Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume) e semi-sólidas. Não-estéreis - líquidos para uso externo e semi-sólidas. Não-estéreis - líquidas e semi-sólidas.  | Maria Manuela Rodrigues Henriques Urbano                |
| Laboratório Medifar - Produtos Farmacéuticos, S.A.                  | H            | Rua Henrique Paiva Couceiro, n.º 29      | 2700-547 Amadora                 | Estéreis - Certificação de lote. Não estéreis - pellets. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física. Certificação de lote de produtos importados: estéreis e não-estéreis. Controlo de qualidade dos produtos importados: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.   | Maria Isabel Guerreiro Rocha                            |
| Laboratórios Atral, S.A.  | H / ME       | Vale do Carregado                        | 2600-726 Castanheira do Ribatejo | Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume), semi-sólidas. Não-estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós, granulados). Antibióticos - B-lactâmicos. Cefalosporinas. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.<br>Medicamentos Experimentais: Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume), semi-sólidas. Não-estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós, granulados). Antibióticos - B-lactâmicos. Cefalosporinas. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física. | Maria Teresa Malta Teixeira dos Santos                  |
| Laboratórios Basj - Indústria Farmacéutica, S.A.                    | H            | Parque Industrial de Mortágua, Lote 15   | 3450-232 Mortágua                | Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.  | Ricardo Filipe dos Reis Campante                        |
| Laboratórios Vitória, S.A.  | H            | Rua Elias Garcia, n.º 28                 | 2700-320 Amadora                 | Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume). Não-estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós, granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.  | Aldina Maria Ferrão de Carvalho e Sousa Valadares Gomez |
| Lecifarma - Especialidades Farmacéuticas e Produtos Galénicos, Lda. | H            | Várzea do Andrade-Cabeço Montachique     | 2670-741 Loures                  | Não-estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física.   | Carlos Manuel Morrinha Carvalho                         |
| Linde Sogás, Lda.   | H            | Zona Industrial Ligeira 2 (Zi 2) - Sines | 7520-902 Sines                   | Origénio Medicinal Comprimido; Protóxido Azoto Medicinal; Ar Medicinal Comprimido.   | José Vera Cruz  |
| Linde Sogás, Lda.   | H            | Alenquer IC2 - Km 38,4 - Cheganças       | 2580-381 Alenquer                | Origénio Medicinal.  | José Vera Cruz  |

H - Medicamentos de uso humano / Medicinal products for human use;  
 ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
 SA - Substâncias activas / Active pharmaceutical ingredients.

| NOME/NAME  | TIPO/SCOPE | MORADA/ADDRESS   | CÓDIGO POSTAL/POSTAL CODE   | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS/MANUFACTURING OPERATIONS  | DIRECTORES TÉCNICOS/QUALIFIED PERSONS                                     |
|--|------------|--|-----------------------------|---|---|
| Linde Sogás, Lda.                                    | H          | Urbanização Vale Paraíso, Lote 2 - Edifício 6 - Pavilhão I | 8200 Albufeira              | Oxigénio Medicinal Criogénico.  | José Vera Cruz  |
| Linde Sogás, Lda.                                    | H          | Estrada dos Quatro Castelos, Lote 26 A                     | 2950-805 Palmela            | Oxigénio Medicinal Criogénico.  | José Vera Cruz  |
| Linde Sogás, Lda.                                    | H          | Loteamento Vilar do Senhor - Unidade J                     | 4470-777 Vila Nova da Telha | Oxigénio Medicinal Criogénico.  | José Vera Cruz  |
| Lusomedicamenta Sociedade Técnica Farmacéutica, S.A. | H / ME     | Estrada Consiglieri Pedroso, n.º 69 - B                    | 2749-503 Barcarena          | Estéreis - Certificação de lote. Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós e granulados). Acondicionamento secundário de parentéricas de pequeno volume. Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais: Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, óvulos, pós e granulados). | António Domingos de Barros Ferreira<br>Maria Dulce Leitão Costa Gonçalves |
| Lusomedicamenta Sociedade Técnica Farmacéutica, S.A. | H / ME     | R. Norberto de Oliveira, n.º 1 / 5                         | 2675-130 Póvoa Sto. Adrião  | Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume). Não estéreis - líquidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais: Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno volume). Não estéreis - líquidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras). Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física. | Maria Idalina Nogueira Costa  |
| Novartis Farma - Produtos Farmacéuticos, S.A.        | H / ME     | Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura | 2710-444 Sintra             | Certificação dos Lotes dos Medicamentos Importados. Certificação dos Lotes dos Medicamentos Experimentais Importados.   | Maria José Toscano Fonseca  |

H - Medicamentos uso humano / Medicinal products for human use;  
ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
SA - Substâncias activas / Active pharmaceutical ingredients.

Entidades autorizadas a fabricar medicamentos de uso humano/medicamentos experimentais/substâncias activas e laboratórios autorizados para o controlo de qualidade de medicamentos

| nome /NAME   | TIPO/SCOPE | MORADA/ADDRESS   | CÓDIGO POSTAL/POSTAL CODE    | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS/MANUFACTURING OPERATIONS   | DIRECTORES TÉCNICOS/QUALIFIED PERSONS   |
|--|------------|--|------------------------------|--|---|
| OM Pharma, S.A.  | H          | R. da Indústria, n.º 2 - 2A - Quinta Grande              | 2720-320 Alfragide           | Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, cápsulas duras, supositórios e pós). Lisados bacterianos. Pensos Transdermicos. Acondicionamento primário de lisados bacterianos. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis, microbiológicos não-estéreis e química/física. Certificação de lote de medicamentos importados: estéreis e não-estéreis.  | Maria Jessa Ramos Marques<br>José Nuno Guimarães Marinho Moreira  |
| Paracésia - Indústria Farmacéutica, S.A.               | H          | Rua Antero Quental, n.º 639                              | 4200-068 Porto               | Estéreis - líquidas (parentéricas de grande volume). Não estéreis - líquidas, impregnated matrices. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis; microbiológicos não-estéreis e química/física.  | Mário Brito da Costa Campos   |
| Praxair Portugal Gases, S.A.                           | H          | Parque Industrial Quinta do Cabo, Lote 1, Apartamento 31 | 2601-907 Vila Franca de Xira | Oxigénio Medicinal Praxair - Gás Criogénico; Oxigénio Medicinal Praxair - Gás Comprimido; Ar Medicinal.  | Paulo Sérgio da Silva Santos<br>José Manuel Nogueira Costa Matos  |
| Roche Farmacéutica Química, Lda.                       | H / ME     | Estrada Nacional 249-1                                   | 2720-413 Amadora             | Certificação dos Lotes dos Medicamentos Importados. Certificação dos Lotes dos Medicamentos Experimentais Importados.  | Sónia Maria Salta Rei   |
| Sedafarma - Soc. Industrial Expansão Farmacéutica, Lda | H          | Rua da Guiné, n.º 26                                     | 2689-514 Prior Velho         | Estéreis - Certificação de lote; Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, supositórios, pós e granulados).  | Maria de Fátima Pires Gomes Moleiro   |
| Solarimex - Indústria Química e Farmacéutica, Lda.     | H / ME     | Av. das Indústrias - Alto do Colaride                    | 2735-213 Caxém               | Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno e de grande volume), liofilizados, semi-sólidas e sólidas. Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras e moles, supositórios, óvulos, pós e granulados). Embalagem secundária de matrizes impregnadas. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis, microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais: Estéreis - líquidas (parentéricas de pequeno e de grande volume), liofilizados, semi-sólidas e sólidas. Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras e moles, supositórios, óvulos, pós e granulados). Acondicionamento secundário de matrizes impregnadas. Controlo de qualidade: microbiológicos estéreis, microbiológicos não-estéreis e química/física. | Manuel João Oliveira<br>Maria Gabriela da Conceição Lourenço<br>Lília da Silva Ribeiro<br>Lúcia Vaz Freire<br>Paula Fontes Teixeira Póvoa |
| Solex Farmacéutica, Lda.                               | H          | Rua Sebastião e Silva, n.º 25 - Massamá                  | 2745-838 Queluz              | Não estéreis - líquidas, semi-sólidas e sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física.   | Susana Margarida Inácio Mateiro   |

H - Medicamentos uso humano / Medicinal products for human use;  
ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
SA - Substâncias activas / Active pharmaceutical ingredients.

| NOME / NAME  | TIPO / SCOPE | MORADA / ADDRESS                  | CÓDIGO POSTAL / POSTAL CODE | FORMAS FARMACÉUTICAS PRODUZIDAS / MANUFACTURING OPERATIONS   | DIRECTORES TÉCNICOS / QUALIFIED PERSONS |
|--|--------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|---|
| SPO - Sociedade Portuguesa de Oxigénio, Lda.                 | H            | Rua Prof. António Marques, n.º 99 | 4470-909 Maia               | Oxigénio Medicinal Líquido SPO.  | António Manuel Marques Barroso          |
| Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.                | H            | Quinta da Cerca - Calixaria       | 2565-187 Dois Portos        | Estéreis: Certificação de lote. Não-estéreis: Certificação de lote. Controlo de qualidade químico-físico e microbiológico (estéreis e não estéreis). Importação. Certificação de lote de medicamentos estéreis e não-estéreis. Controlo de qualidade químico-físico e microbiológico (estéreis e não estéreis) de medicamentos importados.                             | Maria Manuela Santos Pontes de Sousa    |
| West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas, S.A | H / ME       | Rua João de Deus, n.º 11          | 2700-486 Amadora            | Não estéreis - sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade microbiológicos não-estéreis e química/física. Medicamentos Experimentais: Não estéreis - sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras, pós e granulados). Controlo de qualidade: microbiológicos não-estéreis e química/física. | João Paulo Bailote Antunes Pais         |

H - Medicamentos uso humano / Medicinal products for human use;  
 ME - Medicamentos experimentais / Human investigational medicinal products;  
 SA - Substâncias activas / Active pharmaceutical ingredients.

## Anexo III - Questionário sobre o QbD aplicado às indústrias



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Covilhã | Portugal



Faculdade de Ciências da Saúde

### **QUESTIONÁRIO SOBRE A PERCEÇÃO E APLICAÇÃO DO CONCEITO *QUALITY BY DESIGN* (QbD) NA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA EM PORTUGAL**

Os objetivos deste inquérito são:

1. Determinar qual a perceção da indústria farmacêutica em Portugal acerca da utilidade de uma estratégia de desenvolvimento, otimização da produção e controlo/gestão da qualidade segundo o conceito *Quality by Design* (QbD),

2. Determinar qual o grau de implementação deste conceito [traduzido pelas diretrizes da *International Conference on Harmonisation* (ICH) Q8, Q9 e Q10] no setor farmacêutico em Portugal.

Este estudo incide sobre entidades autorizadas pelo INFARMED a fabricar medicamentos para uso humano, medicamentos experimentais e/ou substâncias ativas. Ele será usado unicamente para fins científicos/académicos, sendo garantida a **confidencialidade** das respostas. A contribuição da sua empresa é extremamente importante e dela depende o sucesso deste estudo. Agradecemos desde já a dispensa do seu tempo no seu preenchimento e da sua devolução tão rapidamente quanto possível.

Qualquer dúvida acerca do questionário não hesite em contactar:

- Ana Catarina Garcia, aluna finalista do M. I. em Ciências Farmacêuticas (Univ. da Beira Interior):

[a23401@ubi.pt](mailto:a23401@ubi.pt), ou

- Adriana Oliveira dos Santos, Professora Auxiliar (Univ. da Beira Interior): [aos@ubi.pt](mailto:aos@ubi.pt); tel: 275329002, ext. 5079

O questionário poderá ser remetido por correio eletrónico ([a23401@ubi.pt](mailto:a23401@ubi.pt) ou [aos@ubi.pt](mailto:aos@ubi.pt)), por fax (278 264877 ou 275 329 099) ou por correio postal, ao cuidado de:

Profª Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Faculdade de Ciências da Saúde

Av. Infante D. Henrique

6200-506 Covilhã

**Se desejar, pode responder online ao questionário, através do link:**

[https://docs.google.com/forms/d/1oe3KwP7Ox\\_ErslvKarcrcMZCNUfa17KGkobSzTHddqw/viewform](https://docs.google.com/forms/d/1oe3KwP7Ox_ErslvKarcrcMZCNUfa17KGkobSzTHddqw/viewform)

**Covilhã, 2014 - Obrigada pela colaboração!**

| 1 - Informações gerais relativas à empresa  |   |
|---|---|
| 1.1 - Designação (para controlo interno, não divulgado):                          |   |
| 1.2 - O seu cargo na empresa (para controlo interno, não divulgado):              |   |
| 1.3 - A empresa é uma multinacional?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 1.4 - Qual o ano de criação/sedição em Portugal?                                  |   |
| 1.5 - A empresa realiza atividades de <i>Investigação &amp; desenvolvimento</i> ? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

| <b>2- Questões relativas ao conceito <i>Quality By Design</i></b>  |
|--|
| <p><b>2.1 – A empresa conhece o conceito “<i>Quality by Design</i>” (QbD) no contexto das diretrizes (<i>guidelines</i>) ICH Q8, Q9 e Q10?</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Sim</b> (por favor, continue a responder às questões que se seguem)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Não</b> (terminou o questionário)</p>   |
| <p><b>2.2 – A empresa usa, ou iniciou a implementação do QbD (no desenvolvimento, otimização da produção de substâncias ativas/medicamentos e/ou de método analíticos de controlo de qualidade)?</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Sim</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Não</b> (passe para a questão 2.10)</p>   |
| <p><b>2.3 – Quando é que a empresa começou a usar medidas, métodos ou ferramentas próprias do conceito QbD?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Antes de 2008 (já usávamos algumas das “ferramentas” próprias do QbD <u>antes</u> da recomendação para adoção do anexo à <i>guideline</i> ICH Q8 em 2008)</p> <p><input type="checkbox"/> 2008-2009 (logo após a recomendação para adoção do anexo à <i>guideline</i> ICH Q8)</p> <p><input type="checkbox"/> 2010-2011</p> <p><input type="checkbox"/> 2012-2013</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p>  |
| <p><b>2.4 – Como classificaria o grau de implementação das <i>guidelines</i> ICH Q8, Q9 e Q10 na empresa?</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Baixo:</b> Não temos qualquer tipo de atividades, mas temos uma equipa a analisar essa possibilidade</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Médio:</b> Estamos a testar algumas medidas/ferramentas</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Alto:</b> Usamos largamente ou estamos a implementar medidas de forma sistemática</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p>  |
| <p><b>2.5 - Por favor, especifique quais as medidas, métodos ou ferramentas que a empresa utiliza ou está a implementar (pode selecionar mais do que uma opção).</b></p> <p><input type="checkbox"/> “<i>Process Analytical Technology</i>” (PAT);</p> <p><input type="checkbox"/> Uso sistemático de métodos estatísticos de “<i>Design of experiments</i>” (DoE);</p> <p><input type="checkbox"/> Métodos e ferramentas de avaliação e gestão de risco na qualidade (“<i>Quality risk assessment</i>” e “<i>Quality risk management</i>”);</p> <p><input type="checkbox"/> Estratégia de definição de “<i>Quality target product profile</i>” (QTPP) no início do projeto de investigação e desenvolvimento de um produto;</p> <p><input type="checkbox"/> Estratégia de definição atempada de “<i>Critical quality attributes</i>” (CQAs) durante a fase de desenvolvimento de um produto;</p> <p><input type="checkbox"/> Desenvolvimento ou implementação de ferramentas ou estratégias eficazes na gestão do conhecimento “<i>Knowledge management</i>” que acompanhem todo o ciclo de vida do produto;</p> <p><input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p> |

|   |
|---|
| <p><b>2.6 – Qual o âmbito de utilização ou implementação do QbD na empresa? (pode selecionar mais do que uma opção)</b></p>   |
| <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento ou melhorias de métodos analíticos de controlo de qualidade;</p> <p><input type="checkbox"/> Em melhorias de processo (de substâncias ativas comercializadas ou medicamentos autorizados), e submetemos alguns pedidos de “alteração aos termos de Autorização de Introdução no Mercado” em conformidade;</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de substâncias ativas de síntese química (<i>off-patent</i> “genéricas” ou inovadoras);</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de substâncias ativas de produção biológica/biotecnológica (<i>off-patent</i> “biossimilares” ou inovadoras);</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de medicamentos inovadores não biológicos;</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de medicamentos inovadores biológicos/biotecnológicos;</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de medicamentos genéricos;</p> <p><input type="checkbox"/> No desenvolvimento de medicamentos biossimilares;</p> <p><input type="checkbox"/> Já comercializamos produtos desenvolvidos e produzidos em conformidade com estas <i>guidelines</i>;</p> <p><input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p> |
| <p><b>2.7 – Quais os sectores da empresa onde a implementação das <i>guidelines</i> ICH Q8, Q9 ou Q10 tem implicações neste momento? (pode selecionar mais do que uma opção)</b></p>  |
| <p><input type="checkbox"/> Investigação</p> <p><input type="checkbox"/> Desenvolvimento</p> <p><input type="checkbox"/> Fabrico</p> <p><input type="checkbox"/> Controlo da qualidade</p> <p><input type="checkbox"/> Gestão da qualidade</p> <p><input type="checkbox"/> Assuntos regulamentares</p> <p><input type="checkbox"/> Outro: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p>   |
| <p><b>2.8 – Numa escala de 1 a 5, como classificaria a perceção da importância do QbD pela sua empresa, com expressão no nível de orçamento e/ou em número de recursos humanos dedicados?</b></p>   |
| <p><input type="checkbox"/> 1 - <b>Sem importância</b> (sem orçamento nem recursos humanos dedicados)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 – <b>Pouco importante</b> (nível baixo de orçamento e/ou recursos humanos dedicados)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 – <b>Importante</b> (nível médio de orçamento e/ou recursos humanos dedicados)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 – <b>Muito importante</b> (nível alto de orçamento e/ou recursos humanos dedicados)</p> <p><input type="checkbox"/> 5 – <b>Extremamente importante</b> (nível elevado de orçamento e/ou recursos humanos dedicados)</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei /Não respondo</p>   |

**2.9 – Que benefício(s) a implementação do QbD trouxe, ou acreditam poder vir a trazer, à empresa?**  
(pode selecionar mais do que uma opção)

- Maior flexibilidade/capacidade de intervir no processo de fabrico (menor número de “pedidos de alteração” à AIM após a introdução do produto no mercado);
- Melhoria da qualidade do produto final;
- Maior robustez na qualidade do produto final, com diminuição dos riscos de “não conformidade” e custos associados;
- Tempos de libertação de lotes mais curtos (maior produtividade);
- Maior facilidade na transposição de escala e maior facilidade na transferência da tecnologia entre diferentes unidades de produção (devido ao maior conhecimento acerca do produto e do processo);
- Outro: \_\_\_\_\_
- Não sei /Não respondo

**2.10 - Quais as dificuldades na implementação do QbD (ou as razões da não implementação)?**  
(pode selecionar mais do que uma opção)

- Incertezas em como realmente pôr em prática os princípios do QbD;
- Dificuldade de quantificar os benefícios do QbD e o retorno no investimento;
- Perceção de tempos mais longos para a introdução de novos produtos no mercado;
- Impossibilidade/dificuldade de alocação de tempo e pessoal qualificado;
- A gestão da empresa não entende ou não suporta o QbD;
- Outra: \_\_\_\_\_
- Não sei /Não respondo

**Comentários ou sugestões**

Area for providing comments or suggestions.

# Anexo IV - Poster apresentado no IX Annual CICS Symposium 2014



Garcia A.C.<sup>(1,2)</sup>, Fernandes P.O.<sup>(3,4)</sup>, Santos A.O.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal, <sup>(2)</sup> FCS - Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal; <sup>(3)</sup> Research Unit NECE, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal, <sup>(4)</sup> Department of Economics and Management, School of Technology and Management (ESTiG) of Polytechnic Institute of Bragança (IPB), Bragança, Portugal

## Introduction

Quality by Design (QbD) is an emerging driving force and multi-process approach that is becoming a priority for both regulators and the pharmaceutical industry. It is integrated in the entire chain of a product lifecycle, since design, passing through development and ending only at discontinuation of the product. It states that in order to ensure predefined product quality, improve manufacturing quality performance and serve customers' needs, one must fully understand the processes behind it<sup>1,2</sup>. The International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines Q8, Q9 and Q10, and more recently Q11, provide a solid foundation and guidance for better understanding and applying this new paradigm.

## Aim

To assess the Portuguese pharmaceutical companies' perception about the usefulness of a strategy of development, production optimization and control/quality management according to the QbD concept and its level of implementation.

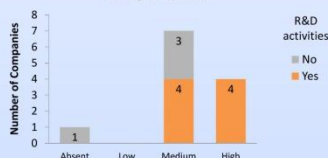
## Methodology & Methods

Survey to 28 licensed entities listed by INFARMED for the production of drug substances and products (excluding medicinal gases). Answers were collected between 16/12/2014 and 1/06/2014. It had 2 groups of questions: the first one intended to characterize the industries and the second one to give answers to the study aim. SPSS (v.21) was used for data analysis. Inferential analysis (association between variables) used Fisher's exact test.

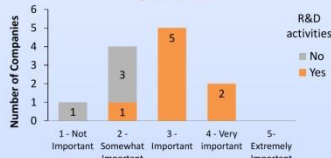
## Results

1. 12 companies answered the survey. All of them knew the QbD concept in the context of the ICH quality guidelines.

### 2. Level of QbD implementation in companies having or not R&D



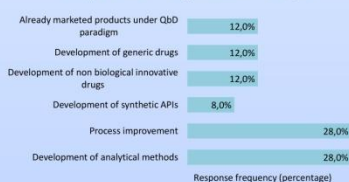
### 3. Perception of QbD importance in companies having or not R&D



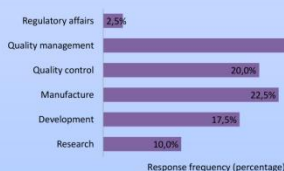
### 4. QbD tools/aspects in use or in implementation



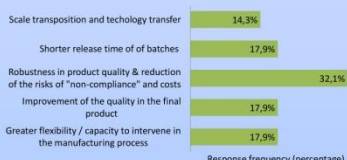
### 5. Scope of use and implementation of QbD



### 6. Industry sectors under QbD influence



### 7. Benefits indicated as possibly achieved through QbD



### 8. Obstacles towards implementation of QbD



## Discussion & Conclusion

- Portuguese industries are aware of regulatory proceedings and are keeping pace towards global regulatory harmonisation. QbD has importance among the industries having R&D activities ( $p$ -value=0,024, assuming a significance level of 5%)\*.
- In spite of industries ambition to succeed throughout this integrative strategy, there is still the need to better learn the "know how" and master the skills underlying QbD.
- To invest time and manpower might be essential to go beyond theoretical knowledge and to acquire the tools and competences for approaching more efficiently this concept.

Portuguese industries still have a long path ahead of them towards full adoption of QbD and proving its benefits.

Might be done with straight cooperation of regulatory agencies (ICH, EMA, FDA) and experts of this field.

We propose that the Portuguese academy should also participate, giving pharmacy students the awareness and competences in the use of QbD tools and concepts.

## Acknowledgments

We would like to acknowledge the panel of experts that revised the survey: Cláudia Silva, PharmD, PhD Head of Research Bluepharma (pharmaceutical company); Bruno Gago, PharmD, PhD Invited Assistant Professor and Deputy Director of the training programme in Pharmaceutical Medicine, University of Aveiro; and Paula Correia, PharmD, Regulatory Affairs professional at GlaxoSmithKline (pharmaceutical company).

## References

- Berridge, J. Overview: Quality By Design (QbD). *ISPE Knowledge Brief*(2008).
- Rathore, A. S. & Winkle, H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.* 27, 26–34 (2009).

\* Fisher's exact test was made grouping data "having or not R&D" and "low or medium/high importance" on a 2x2 contingency table.



## Serviços Farmacêuticos

- Hall de entrada;
- Área de vestiário e casa-de-banho;
- Ambulatório e sua sala de espera;
- CIM (Centro de Informação do Medicamento) - com locais específicos:
  - Armários fechados para armazenamento de medicamentos experimentais e processos relativos a Ensaios Clínicos (EC), hemoderivados e benzodiazepinas;
  - Cofre para armazenamento de psicotrópicos e estupefacientes;
- Gabinete Administrativo - onde consta o arquivo de informações relativas às encomendas e respetivos fornecedores, bem como o receituário derivado da dispensa em ambulatório;
- Gabinete de Direção;
- Gabinete dos TDT;
- Gabinete das Farmacêuticas;
- Sala de Reuniões - com arquivo referente a informações sobre medicamentos e respetivos manuais, Manual da Qualidade dos SF (MQ) e manual com as normas de procedimento e atividades da *Joint Commission International* (JCI).
- Sala de distribuição
  - Bancadas de apoio;
  - Armazenamento de fármacos com rápido escoamento em ambulatório, com armários e frigorífico com registo de temperaturas e alarme;
  - Sistema de armazenamento *Kardex* associado ao *software* “Mercurio 2000”
  - Gavetas com medicamentos para distribuição em unidose;
  - Malas e carros de transporte de medicamentos em unidose;
  - Armazenamento de material de penso e nutrição assistida;
  - Consola central *Pyxis*;
  - Sistema de transporte por vácuo “Swisslog”;
  - Posto informático com computadores assistidos pelos *softwares* GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia) e SONHO (Sistema Integrado de Informação Hospitalar), impressora de rótulos Zebra e telefones;
- Laboratório e zona própria de reembalagem;
  - Laboratório
    - Bancadas de apoio;
    - Armazenamento de material de laboratório, matérias-primas e material de acondicionamento;
    - Estufa para secagem e esterilização de material;
    - Contentor para resíduos hospitalares específicos - Grupo IV.
  - Zona de reembalagem
    - Reembaladora semiautomática;
    - Balança analítica.
- Armazém

- Bancadas de apoio;
- Prateleiras móveis de medicamentos organizadas por Denominação Comum Internacional (DCI);
- Zonas descentralizadas para armazenamento de colírios e material de contraste, produtos de nutrição (leites e dietas), soros e água para preparação de injetáveis;
- Frigoríficos com alarmes e registo de temperatura para produtos termolábeis;
- Armazém de inflamáveis
  - Porta corta-fogo;
  - Prateleiras para armazenamento de desinfetantes;
  - Armário de segurança para produtos inflamáveis;
- Área de receção e conferência de encomendas;
  - Bancadas de apoio;
  - Estantes para armazenagem de excedentes de medicamentos;
  - Computador equipado com *software* de controlo de temperatura - para áreas como CIM, sala de distribuição, armazém, armazém de inflamáveis, armazém de soros e UCPC;
  - Zona de rotulagem.
- Zona da lavagem de carros
  - Maletas da unidose e caixas de transporte
- Armazém de soros/grandes volumes e arquivo
  - Zona de receção e conferência;
  - Zona de armazenamento;
  - Zona de devolução.

#### **Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos - UCPC**

- Uma sala assética, com:
  - Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV), de pressão negativa, debaixo da qual se realiza a manipulação das preparações - denominada zona branca e que se encontra liga a ficha de emergência;
  - Bancadas de apoio à preparação das misturas em inox;
  - Sistema de controlo de pressão;
  - Frigorífico com alarme e registo de temperatura;
  - Sistema de monitorização da temperatura e humidade relativas à sala assética;
  - Recipientes específicos imperfuráveis (amarelos) para eliminação de material cortante e perfurante;
  - Contentor (vermelho) de eliminação de resíduos hospitalares específicos - grupo IV.
- Antecâmara - zona cinzenta:
  - Banco corrido;
  - Armário com batas, luvas e toucas esterilizadas;
  - Zona de lavagem e desinfeção de mãos.

- Zona negra, correspondente a:
  - Armazém de citostáticos - para além destes produtos, encontra-se também outra pré e pós medicação necessária à quimioterapia, bem como diluentes, reconstituintes e material clínico. Encontra-se também um frigorífico essencial aos citostáticos de refrigeração para garantir a sua estabilidade química (com alarme e registo de temperatura) e um termómetro
  - Gabinete da farmacêutica - dotado de sistemas informáticos associados ao GHAF para apoio do circuito dos citostáticos, telefones, impressora de rótulos zebra. Para além disto, constitui também o arquivo de informação e bibliografia essencial acerca de procedimentos de atuação e preparação de citostáticos (p. ex. *guidelines* de quimioterapia, como atuar em caso de extravasão, derrame e excreta, deliberações da Comissão Oncológica);
  - Sala de apoio;
    - Bancada em inox necessária à preparação dos tabuleiros;
    - Prateleira com material clínico, diluentes e reconstituintes;
    - Tabelas de apoio (periodicamente revistas) acerca de como fazer a reconstituição de cada fármaco;
    - Zona de lavagem e desinfeção das mãos;
    - Chuveiro de emergência e lava-olhos;
    - Transfer (separa a sala de apoio da zona branca e permite a passagem dos tabuleiros);
    - Cacifos de vestuário;
    - Kit de Derrame e Extravasão - essencial caso aconteça algum acidente na manipulação ou transporte de citotóxicos;
      - Pá, óculos de proteção, livro de atuação, fita para sinalização, autocolantes com sinalética, EPI (luvas, batas de baixa permeabilidade, máscaras FFP3 (*high efficiency filtering facepiece*), toucas, óculos de proteção e pés plásticos), escovas, algodão, compressas e encapsulador de sangue e fluidos corporais (1).

1. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Definições e Abreviaturas. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.

# Anexo VI - Justificação Extra-Formulário

  
Centro Hospitalar de  
Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.

|   |
|---|
| <b>Despacho<br/>Direcção Clínica</b>    |
| <input type="checkbox"/> Autorizado     |
| <input type="checkbox"/> Não Autorizado |

## Justificação de Medicamento Extra-formulário



Centro Hospitalar de  
Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.

Serviço/Consulta: HEMATOLOGIA

Diagnóstico: Linfoma folicular (LNH-B)

Prescrição do Dia: 18/3/2014

Medicamento: Rituximab

Forma Farmacêutica e Via de Administração: frasco de 500mg e 100mg

Posologia: 375mg/m<sup>2</sup> x 6 ciclos

Duração provável do Internamento: /

## Justificação

Existe no formulário algum medicamento com a mesma finalidade terapêutica?  SIM  NÃO

Caso existam, porque não os considera adequados à situação do doente? \_\_\_\_\_

Razão porque considera adequado o medicamento que requisita: Estado do  
arte de tratamento do Linfoma folicular

Outras informações que julgue úteis: \_\_\_\_\_


Data: 18/3/2014

Assinatura e N.º Mecan.  


## Anexo VII - Notificação de Reação Adversa

Unidade de Farmacovigilância do Norte

---



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas**

Versão 2.0

---

Nº da Ordem:

Profissão:

Nº de Protocolo E. Clínico:

Medicamento:  Comercializado  Ensaio Clínico

---

**A DOENTE**

Nome (iniciais):

Sexo:

Data Nascimento:

Peso:

Altura(Cm):

Local de Observação:

Hospital

C.Saúde

Outro

**B FARMACÊUTICO**

Nome:

Especialidade:

E-mail:

Local de Trabalho:

Melhor meio de Contacto:

Endereço:

Outro:

Data: 18/03/2014 Assinatura:

---

**C REACÇÃO ADVERSA**

| Descrição  | Data de início | Duração | Unidades |
|------------|----------------|---------|----------|
| Dispneia   | 18-3-2014      | 30      | Minutos  |
| dor lombar | 18-3-2014      | 30      | Minutos  |
| Mai-estar  | 18-3-2014      | 30      | Minutos  |
|            |                |         |          |
|            |                |         |          |
|            |                |         |          |
|            |                |         |          |
|            |                |         |          |

**GRAVIDADE**

Morte

Pós em perigo a vida

Motivou ou prolongou hospitalização

Motivou incapacidade

Anomalias Congénitas

Outra

Não Grave

**EVOLUÇÃO RAM**

Cura

Cura com sequelas

Persiste sem recuperação

Em recuperação

Morte possivelmente relacionada com a Reacção Adversa

Morte sem relação com R.A.

---

Página 1


**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas**
**D MEDICAMENTO SUSPEITO**

|                  |  |              |                      |             |   |            |
|------------------|--|--------------|----------------------|-------------|---|------------|
| Nome de marca    | Dt. de início  | Dt. de susp. | Via de Administração | Dose Diária | Indic. Terapêutica  | 1ª Utiliz. |
| Docetaxel Adaviv | 18-3-2014  | 18-3-2014    | Intravenosa          | 170mg       | Câncer da mama  | Sim        |
| Lote             | Em caso de suspensão do medicamento a reação adversa |              |                      |             | <input checked="" type="radio"/> Melhorou <input type="radio"/> Manteve-se<br><input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não<br><i>(Se sim indique quais, no quadro E)</i> |            |
| 3MV0042          | Tomou outros medicamentos nos últimos 3 meses?       |              |                      |             |   |            |

**E OUTROS MEDICAMENTOS**

| Nome de marca | Dt. de início | Dt. de susp. | Via de Administração | Dose Diária | Indic. Terapêutica | 1ª Utiliz. |
|---------------|---------------|--------------|----------------------|-------------|--------------------|------------|
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |

**F INFORMAÇÃO ADICIONAL**

|   |  |
|---|--|
| Reações anteriores ao mesmo fármaco                               | <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhece-se |
| Reintrodução do mesmo fármaco                                     | <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhece-se |
| Reação idêntica quando da reintrodução                            | <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhece-se            |
| Reações anteriores a outros fármacos (Especificar o fármaco em H) | <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Desconhece-se |

**G TRATAMENTO DA REACÇÃO**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Suspensão do medicamento        | <input type="radio"/> Especifique:                                 |
| Redução da posologia            | <input type="radio"/> 200mg hidrocortisona iv<br>2mg clemastina iv |
| Tratamento específico da reação | <input checked="" type="checkbox"/>                                |

**H SUSPEITA DE INTERACÇÃO (ENTRE MEDICAMENTOS)**

Sim    Não   Em caso afirmativo, qual?

**I PARECER CLÍNICO QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL**



Definitiva (certa)    Possível  
 Provável    Improvável

**J COMENTÁRIOS**

Dados relevantes de:anamnese,exames auxiliares de diagnóstico, alergias, gravidez ou outras e evolução da reação adversa

A reação manifestou-se aos 5 minutos após ter iniciado perfusão com docetaxel. Após desaparecimento dos sintomas, aguardou 1h em observação. Retomou o fármaco, sendo este administrado a metade da velocidade inicial de administração. Completou o tratamento sem queixas ou outras reações.

## Anexo VIII - Pedido de Informação

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE<br>SERVIÇOS FARMACÊUTICOS<br><br><b>Pedido de informação</b> |  |
|---|---|---|

Solicitada  
 Proactiva

**Palavra-Chave:**  
 COLISTINA

**Informação nº**  
 /14

**Data:** 6/2/2014

**Hora:** 23h41min

**Prazo resposta:** Imediato

|                          |                                     |                                      |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Consultante:</b> Enf. |                                     | <b>Serviço:</b> Pneumologia          |                                     |
| Farmacêutico(a)          | <input type="checkbox"/>            | <b>Contacto</b> <input type="text"/> |                                     |
| Médico(a)                | <input type="checkbox"/>            |                                      |                                     |
| Enfermeiro(a)            | <input checked="" type="checkbox"/> |                                      |                                     |
| Outro                    | <input type="checkbox"/>            |                                      |                                     |
| <b>Tipo de Contacto:</b> |                                     | Telefónico                           | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                          |                                     | Pessoal                              | <input type="checkbox"/>            |
|                          |                                     | Escrito                              | <input checked="" type="checkbox"/> |

### Pergunta:

Como se preparam as ampolas de Colistina para administração por nebulização?

### Caso se refira a um doente

|             |
|-------------|
| Nome        |
| Sexo        |
| D.N.        |
| Patologia   |
| Terapêutica |
| Observações |

### Área de Consulta:



|                           |                                     |                        |                          |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Administração             | <input checked="" type="checkbox"/> | Formulação             | <input type="checkbox"/> |
| Alternativas Terapêuticas | <input type="checkbox"/>            | Nutrição Parentérica   | <input type="checkbox"/> |
| Compatibilidades          | <input type="checkbox"/>            | Indicações             | <input type="checkbox"/> |
| Contra-indicações         | <input type="checkbox"/>            | Interações             | <input type="checkbox"/> |
| Documentação              | <input type="checkbox"/>            | Pesquisa bibliográfica | <input type="checkbox"/> |
| Efeitos Adversos          | <input type="checkbox"/>            | Posologia              | <input type="checkbox"/> |
| Estabilidade              | <input type="checkbox"/>            | Precauções             | <input type="checkbox"/> |
| Existência nos SF         | <input type="checkbox"/>            | Preços                 | <input type="checkbox"/> |
| Farmacodinética           | <input type="checkbox"/>            | Toxicologia            | <input type="checkbox"/> |
| Farmácia Clínica          | <input type="checkbox"/>            | Outros:                | <input type="text"/>     |

### Fontes de Informação:

RCM de Colistina Generis (site do Infarmed)

RG.01.PR.10.03

CHTMAD

|   |  |   |
|---|--|---|
|  | CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE<br>SERVIÇOS FARMACÊUTICOS |  |
| <b>Pedido de informação</b>   |  |   |

**Resposta/Informação:**

A quantidade de pó necessária é dissolvida preferencialmente em 2 - 4 ml de cloreto de sódio 0,9% e vertida dentro do nebulizador. Em alternativa pode ser usada água para preparações injectáveis.

**Documentação enviada:**

Nenhuma

**OBS:**

**Data:** 7 /2 /2014

**Hora:**16h55min

**Farmacêutico(a)/nºMecanográfico:**

[Redacted]

## **Anexo IX - Modos de atuação no controlo da pressão, da temperatura e da humidade relativa, no controlo microbiológico e em casos de derrame de citostáticos**

### **Controlo da temperatura, pressão e humidade relativa**

O controlo da temperatura, dos diferenciais de pressão e da humidade é um aspeto crítico tanto dentro como fora da zona branca, sendo que os valores devem ser lidos antes do início das sessões de trabalho e devem ficar registados. Este registo permite observar se houve oscilações e se estes ultrapassaram os limites que possam ter posto em causa a estabilidade química e física dos fármacos.

- Diferencial de Pressão - comparando a diferença de pressão da sala assética com as restantes áreas da UCPC. Esta é sempre menor, permitindo que não haja movimento de microrganismos, partículas, ar e substâncias patogénicas aquando da abertura das portas. Os valores recomendados para o diferencial situam-se entre 5 e 20 unidades Pascal (Pa) (1).
- Registo de temperatura e humidade relativa - este registo permite observar se houve oscilações e se estes ultrapassaram os limites que possam ter posto em causa a estabilidade química e física dos fármacos, do material clínico bem como a saúde dos profissionais e crescimento microbiano. Os valores recomendados situam-se entre 18 e 22°C para a temperatura e 40 a 60% para a humidade relativa (1).

### **Controlo Microbiológico**

A UCPC do CHTMAD aplica procedimentos de controlo biológico que visam garantir a qualidade das preparações, atuando ao nível segurança dos trabalhadores e nas próprias instalações (sala assética e CFLV).

A observância de determinados critérios deve ser verificada para que a técnica assética seja bem-sucedida. São eles: limpeza diária da sala assética e dos equipamentos pelos AO, utilização do EPI (Equipamento de Proteção Individual) e material esterilizado, manutenção periódica da sala assética e do seu equipamento, acesso limitado e restrito à sala assética e colheita periódica de amostras para análise pelos Serviços de Análises Clínicas do CHTMAD.

### **Derrame de Citostáticos**

O derrame de citostáticos pode ser descrito, segundo o Manual de Procedimento de Citostáticos, como o processo de manipulação passível de originar: formação de aerossóis na sessão de trabalho com atingimento cutâneo ou ocular; quebra ou rotura de frascos de citostáticos que atinjam as superfícies do circuito de transporte ou ainda gotejamento a partir dos frascos/ampolas para a superfície de trabalho da CFLV (2).

Caso seja verificado derrame, dever-se-á, em primeiro lugar, avisar os restantes profissionais da UCPC e posteriormente recorrer ao kit de derrame e extravasão acima descrito, vestindo o EPI e delimitando a área de derrame com fita de sinalização e sinalética adequadas. Os líquidos devem ser absorvidos com compressas secas e os pós com compressas húmidas embebidas em álcool a 70%. Deverá ser ainda aplicado inativador químico e a lavagem da área com recurso a água e sabão. O material deve ser descartado em contentor adequado (grupo IV). Por fim, o acidente deverá ser registado no modelo “Registo de Acidente (Quebra/Derrame) (2).

Se o derrame tiver atingido algum colaborador, deve ser lavada a área afetada e de seguida irrigada abundantemente com soro fisiológico, seguida da monitorização no Serviço de Urgências (2).

1. Gouveia AP do N de M, Silva ASB da, Bernardo DMB, Fernandes JMSS, Martins MAE, Cunha MTF, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. 2013.
2. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Manual de Procedimentos de Citostáticos. 2010.

# Anexo X - Prescrição médica de quimioterapia

**INTERVENIMENTO**

Nome Completo do Doente: [REDACTED]

N.º Processo Clínico: [REDACTED]

**R-CVP**  
 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV.  
 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV.  
 Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV.  
 Prednisolona 60mg/m<sup>2</sup> DI EV.  
 Prednisolona 60mg/m<sup>2</sup> VO D2, D3, D4, D5.  
 Ciclos de 21 em 21 dias

*[Signature]*  
 Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Alentejo  
 EPE

**SUPERFÍCIE CORPORAL: 1,80 m<sup>2</sup>**

**N.º PREVISTO DE CICLOS**

| Validação Médico Prescritor           |   | 3  |            |
|---------------------------------------|---|--|------------|
|                                       |   | 1  |            |
| Observar análises antes de cada ciclo |   | 19/03/2014   | 20/03/2014 |
|                                       |   | Data   |            |
|                                       |   | Assinatura, N.º Mec. do Enfermeiro e Hora de Administração |            |
| DIA                                   | Ondansetron 8 mg EV   | *  | *          |
|                                       | Clemastina 1 ampola EV lenta  | *  | *          |
|                                       | Paracetamol 1 gr EV   | *  | *          |
|                                       | *Rituximab --700-- mg EV (velocidade de perfusão segundo protocolo) 1 <sup>ª</sup> perfusão | *  | *          |
|                                       | Ciclofosfamida 1300--- mg em 500 ml de NaCl 0,9%, EV a 500 ml/h                             | *  | *          |
|                                       | Vincristina 2 mg em 100 ml de NaCl 0,9%, EV em Bólus de 5 minutos                           | *  | *          |
|                                       | Prednisolona 100 mg EV  | *  | *          |
|                                       | Prednisolona 100 mg PO, no D2, D3, D4 e D5 após a QT  | *  | *          |
| O Médico:                             | [REDACTED]  | Assinatura, N.º Mec. do Farmacêutico                       |            |
|                                       | N.º Mec.: [REDACTED]  | Data: 18 / 3 / 2014  |            |

**Rituximab- 2da perfusão:**  
 A perfusão deve iniciar a um ritmo de 100 mg/hora e aumentar 100 mg/hora, cada trinta minutos, se não houver reações até ao máximo de 400 mg/hora.



## Anexo XII - Notificação de acidentes com citostáticos



CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-DOURO, EPE  
Unidade Centralizada de Preparação Citostáticos

### NOTIFICAÇÃO DE ACIDENTES COM CITOSTÁTICOS

- DERRAME:  (pequena dimensão ≤ 5 ml)  PICADA ACIDENTAL  EXTRAVASÃO: \_\_\_\_\_ (quantidade aproximada)  
 (grande dimensão > 5 ml)
- Não houve contaminação de pessoas  Houve contaminação de pessoas

#### Dados pessoais do Acidentado:

|                       |                   |   |
|-----------------------|-------------------|---|
| NOME                  |                   | DATA DE NASCIMENTO  |
| _____                 |                   | _____   |
| CONTACTO              |                   |   |
| TELF: _____           | MORADA: _____     |   |
| Função:<br>Enfermeira | Nº Mec.:<br>_____ | Vínculo:<br>Função Pública <input checked="" type="checkbox"/> Contrato de trabalho _____ |

#### Acidente:

|   |               |  |
|---|---------------|--|
| DATA DO ACIDENTE:<br>26/3/2014  | HORA<br>10:15 | LOCAL (DEP./ENFERMARIA):<br>Hospital de dia - Sala de tratamento |
| ACTIVIDADE:<br><input type="checkbox"/> RECEÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> MANIPULAÇÃO <input type="checkbox"/> TRANSPORTE <input type="checkbox"/> ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/> OUTRA: _____  |               |  |
| NOME DO CITOSTÁTICO/DCI:<br>BCG   |               |  |
| QUANTIDADE EXTRAVASADA:<br>FORMA DO CITOSTÁTICO:<br><input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL LÍQUIDO <input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL EM PÓ <input type="checkbox"/> PRODUTO RECONSTITUÍDO<br><input type="checkbox"/> SOLUÇÃO DILUÍDA <input type="checkbox"/> MATERIAL CONTAMINADO <input type="checkbox"/> EXCRETA DO PACIENTE<br><input checked="" type="checkbox"/> OUTRA: Produto em reconstituição |               |  |
| TIPO DE EXPOSIÇÃO:<br><input type="checkbox"/> CONTACTO COM A PELE <input type="checkbox"/> CONTACTO COM OS OLHOS <input type="checkbox"/> INALAÇÃO<br><input type="checkbox"/> INGESTÃO <input checked="" type="checkbox"/> OUTRA: Contacto com a luva   |               |  |
| PARTE DO CORPO AFECTADA:<br>nenhuma   |               |  |
| EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO INDIVIDUAL UTILIZADO NO MOMENTO DO ACIDENTE:<br><input checked="" type="checkbox"/> BATA <input checked="" type="checkbox"/> LUVAS <input type="checkbox"/> ÓCULOS DE PROTECÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> MÁSCARA <input type="checkbox"/> OUTROS: _____   |               |  |
| BREVE DESCRIÇÃO DO ACIDENTE:<br>Ao fazer a reconstituição do medicamento houve extravasamento de gotículas de medicamento do frasco para a luva.  |               |  |
| DESCRIÇÃO DA LESÃO:<br>não houve  |               |  |
| MEDIDAS ADOPTADAS:<br><input type="checkbox"/> UTILIZAÇÃO DE KIT DE DERRAME <input type="checkbox"/> INACTIVADOR ESPECÍFICO QUAL: _____   |               |  |
| OUTRAS MEDIDAS: selagem do produto e inutilização   |               |  |

# Anexo XIII - Registo de inutilizações à UCPC

CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-ALGORAL, EPE  
Unidade Centralizada de Preparação Citostáticos

## REGISTO DAS INUTILIZAÇÃO DE CITOSTÁTICOS

Identificação do doente

Proveniência: Hospital do dia DATA: 26/3/2016 Nº DE REGISTO: \_\_\_\_\_

| CITOSTÁTICO |             | MOTIVO  | DETALHES   | ADMINISTRADO  | NÃO ADMINISTRADO   |
|-------------|-------------|---|--|---|--|
| Dose (mg)   | Volume (ml) |   |  |   |  |
| BCG         |             | Despame do medicamento durante a reconstrução por deféitu do material | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input checked="" type="checkbox"/> Não Administrado | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input checked="" type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____ |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |

MÉDICO Rubrica: Não aplicável N.º Mec.: \_\_\_\_\_  
 FARMACÉUTICO Rubrica: \_\_\_\_\_ N.º Mec.: \_\_\_\_\_  
 ENFERMEIRO Rubrica: \_\_\_\_\_ N.º Mec.: \_\_\_\_\_

IMP: CHTMAD.n.º 1376.01

17-02-2012

CHTMAD

## **Anexo XIV - Itens constantes em fatura ou guia de remessa**

- Nome do fornecedor, morada, número de contribuinte e contactos;
- Número da fatura ou número da guia de remessa, data e hora de emissão;
- Nome da farmácia de destino, morada e número de contribuinte;
- Código Nacional do Produto (CNP), nome comercial, forma farmacêutica, dosagem, tamanho da embalagem, quantidade requerida e quantidade enviada, n.º do contentor que detém o produto, PVF, desconto e bónus aplicado, PVP (com exceção nos produtos de venda livre) e IVA;
- Número de referências e número de unidades;
- Justificação pelo não fornecimento de um produto (descontinuado, esgotado, sujeito a rateio, não comercializado);
- Valor total da encomenda com IVA e sem IVA.



**COOPROFAR, CRL**  
 Rua Pedro José Ferreira, 300/210  
 4420 612 GONDOMAR  
 Capital Social: VARIÁVEL C.R.C. de Gondomar n.º 500336512 NIF: P 500 336 512  
 Email: coopprofar@coopprofar.pt URL: www.coopprofar.pt NIB: 0010 0000 374577000159

**FACTURA F F/12310962**  
 AM PÁGINA: 1/1  
 DATA: 2014-05-29  
 GUIA N.º: 14889900  
 IMPRESSÃO: 2014-05-29 11:10  
 MONETAL 204  
 V.REF: 5610

0773 - Processado por programa certificado nº 1877/AT  
 Círculo HÁCEDO CAVALTEIROS  
 Zona Industrial Amendoeira, N.º 41  
 5340-218 HÁCEDO CAVALTEIROS

**23487 FARM.VALE D'ALVARO**  
 QUEBRA EFEITO-SOC. UNIP., LDA.  
 QUINTA DA BRAGUINHA-EDIF. TRIALTO-LOTE D  
 5300 BRAGANÇA  
 Contrib. PT 509848725

FARM.VALE D'ALVARO  
 QUINTA DA BRAGUINHA-EDIF. TRIALTO-LOTE D  
 5300 0 BRAGANÇA

**20023487**



| CÓDIGO     | DESIGNAÇÃO                                | QTD | UNID | V.UNIT | PVA   | IBRAC | I.V.A | INFORM | V.V.F | VALOR | DATA         |
|------------|---|-----|------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------------|
| 6190892    | ACCU-CHEK SOFTCLIX 200 LANCETAS SNS       | 1   | 1    | 12,51  |       |       |       |        |       | 12,51 | 12,53 201323 |
| B2 2819282 | ACTIVEVLE 1 MG + 0,5 MG 28 COMP.          | 1   | 1    | 8,33   | 5,80  |       |       |        |       | 8,34  | 6,24 201323  |
| 7435040    | ADVANTIX CAES +25 KG (4 X 4,0 ML)         | 1   | 1    | 15,56  |       |       |       |        |       | 15,56 | 15,56 201323 |
| B1 9493106 | ALGIMATE 125 MG 20 COMP.                  | 1   | 1    | 4,15   | 2,82  |       |       |        |       | 3,13  | 3,13 201323  |
| B3 5370135 | ARANKELE 63 COMPRIMIDOS REV PEL           | 1   | 1    | 10,55  | 6,94  |       |       |        |       | 7,80  | 7,80 201323  |
| B5 2697381 | ATACAND 16 MG 56 COMP.                    | 1   | 1    | 31,74  | 21,10 |       |       |        |       | 23,69 | 23,69 201323 |
| B1 5323373 | ATORVASTATINA MEPHA 40 MG 28 COMP.        | 1   | 1    | 5,75   | 4,21  |       |       |        |       | 4,56  | 4,56 201323  |
| 7377390    | ATYFLOR 10 SAQUETAS                       | 1   | 1    | 8,14   |       |       |       |        |       | 8,14  | 8,14 201323  |
| 6122093    | BUTLER APLIC. EASY FLOSSERS X 30' REF. B9 | 1   | 1    | 2,42   |       |       |       |        |       | 2,42  | 3,43 201323  |
| 9944413    | CALADRYL CREME 30 Gr.                     | 1   | 1    | 4,94   |       |       |       |        |       | 4,94  | 4,94 201323  |
| B1 5087309 | CALCITAB D 60 COMP. OD                    | 1   | 1    | 6,61   | 4,97  |       |       |        |       | 5,34  | 5,34 201323  |
| B1 9796516 | CLARIDON 14 COMP. LM                      | 1   | 1    | 4,82   | 3,40  |       |       |        |       | 3,72  | 3,72 201323  |
| B2 5003009 | CLONIX 300 MG 20 CAPS.                    | 1   | 1    | 8,80   | 6,01  |       |       |        |       | 6,66  | 6,66 201323  |
| B1 8660415 | DOLVIRAN 20 COMP.                         | 2   | 2    | 2,27   | 1,17  |       |       |        |       | 3,44  | 2,89 201323  |
| B1 4580684 | DORMHOCT - 1 MG 15 COMP.                  | 2   | 2    | 2,79   | 1,81  |       |       |        |       | 1,90  | 3,80 201323  |
| B4 5351432 | ESOMEPRAZOL TOLIFE 40 MG 56 COMP.         | 1   | 1    | 16,56  | 10,94 |       |       |        |       | 12,28 | 12,28 201323 |
| B3 5527288 | FINASTERIDA RATIOPHARM 5 MG 60 COMP.      | 1   | 1    | 12,50  | 8,65  |       |       |        |       | 9,54  | 9,54 201323  |
| B1 5045539 | IRBESARTAN+HCTZ ZENTIVA 300+12,5MG 28 C   | 2   | 2    | 6,10   | 4,52  |       |       |        |       | 4,87  | 9,74 201323  |
| B2 5557533 | LEPONEX 25 MG 60 COMPRIMIDOS              | 1   | 1    | 8,17   | 5,46  |       |       |        |       | 6,10  | 6,10 201323  |
| 6191031    | MEDISENSE THIN 200 LANCET SNS             | 1   | 1    | 10,25  |       |       |       |        |       | 10,25 | 10,25 201323 |
| 6448548    | NIVEA CREME 150 ML                        | 1   | 1    | 2,50   |       |       |       |        |       | 2,50  | 2,50 201323  |
| B1 5198148 | OMEPRAZOL TOLIFE 20 MG 56 CAPS.           | 2   | 2    | 4,04   | 2,72  |       |       |        |       | 3,04  | 4,25 201323  |
| 9861310    | POLISULFADE POMADA 20 Gr.                 | 1   | 1    | 4,25   |       |       |       |        |       | 4,25  | 4,25 201323  |
| B4 4400495 | PRAVASTATINA TETRAFARMA 40 MG 60 COMP     | 2   | 2    | 17,11  | 11,62 |       |       |        |       | 12,98 | 25,96 201323 |
| B3 5326723 | RALOXIFENO SANDOZ 60 MG 28 COMP REV PEL   | 2   | 2    | 13,44  | 9,80  |       |       |        |       | 10,41 | 20,82 201323 |
| 9982900    | RELAVIT FOSFORO 50 COMP.                  | 1   | 1    | 5,66   |       |       |       |        |       | 5,66  | 5,66 201323  |
| 8259606    | RENNIE 24 PASTILHAS                       | 1   | 1    | 2,19   |       |       |       |        |       | 2,19  | 2,19 201323  |
| B1 8686527 | REUMON IM 5 X 2 ML                        | 3   | 3    | 5,00   | 3,58  |       |       |        |       | 3,89  | 11,87 201323 |
| B2 3074580 | SEROQUEL 100 MG. 60 COMP.                 | 1   | 1    | 31,41  | 20,98 |       |       |        |       | 23,56 | 23,56 201323 |
| B5 4801783 | STRIATAL 20 MG 60 COMP.                   | 1   | 1    | 59,50  | 45,73 |       |       |        |       | 48,77 | 48,77 201323 |
| B1 8649129 | VERRUNAL 13 ML                            | 1   | 1    | 5,27   | 3,79  |       |       |        |       | 4,12  | 4,12 201323  |
| B3 5350459 | VIMOVO 500 MG + 20 MG 30 UNID             | 1   | 1    | 12,03  | 8,24  |       |       |        |       | 9,13  | 9,13 201323  |
| 5219316    | VOLTAREN EMULGEL 150 G                    | 2   | 2    | 9,47   |       |       |       |        |       | 9,47  | 18,94 201323 |
| 5197868    | VOLTAREN EMULGEL 60 G                     | 1   | 1    | 5,03   |       |       |       |        |       | 5,09  | 5,09 201323  |
| 8624403    | ZÓVIRAX CREME 2 GR.                       | 1   | 1    | 4,47   |       |       |       |        |       | 4,47  | 4,47 201323  |
| 8624411    | ZOVIRAX CREME 10 Gr.                      | 1   | 1    | 9,42   |       |       |       |        |       | 9,42  | 9,42 201323  |

**ESGOTADOS**

|   |              |   |              |  |              |
|---|--------------|---|--------------|--|--------------|
| 7732941 AGUA OXIGENADA 10 VOL. 250 ML ALI | 10 ESGOTADO  | 7732941 AGUA OXIGENADA 10 VOL. 250 ML ALI | 16820. FORM. | 3173374 CILIASAPRIL 20MG/5 10 16 COMP  | 1 ESGOTADO   |
| 5252283 CYMBALTA 60 MG 28 CAPS            | 2 ESG. FORM. | 8018326 RAXFONEX 3 / 160 MG 56 COMP.      | 1880. FORM.  | 3331384 KEMPPA 300 MG 30 COMP.         | 1880. FORM.  |
| 5302187 LABOPRAZOL 60 15 MG 16 CAPS.      | 1830. FORM.  | 4934798 LONASEPAN LABESPAL 3,5 MG 40 C    | 2880. FORM.  | 5028345 MELORICAN 100 MG 30 COMP       | 1 ESGOTADO   |
| 4238483 MUXOFER 400 MG 24 COMPRIMIDOS REV | 1830. FORM.  | 9715932 PARSEL-S 325 MG 10 SUPPOSITOARIO  | 1 OBRACONTE  | 6176248 URGO NERPRO LAB - FIANONAL 380 | 1840 OBRACON |
| 5027410 VERLAPAXINA TAD 75 MG 10 CAPSULAS | 1 ESGOTADO   | 5193859 ZEDINIA 800 MG                    | 10 COM       |  |              |

**Legenda:** RM (Ret Mercado) PF (Prod Falta) RL (Ret Labor).  
 Origem junta: E (esgotados enc. anterior), I (portal internet), O (gadgets), TIR (tel), O (outro)  
 PVA: [A][B]1: <= 5 [A][B]2: <= 7 [A][B]3: <= 10 [A][B]4: <= 20 [A][B]5: <= 50 [A][B]6: > 50  
 O PVA inclui a taxa de comercialização (0,4%) calculada sobre o PVP sílv.

|  | B. INCIDENCIA | I.V.A  | VALOR I.V.A | TOTAL                 | REG    |
|--|---------------|--------|-------------|-----------------------|--------|
|  | 0,00          | 5,00%  | 0,00        | <b>TOTAL ÉTICO:</b>   | 355,89 |
|  | 0,00          | 13,00% | 0,00        | <b>TOTAL NETT:</b>    | 06,36  |
|  | 0,00          | 13,00% | 0,00        |                       |        |
|  | 13,06         | 23,00% | 3,00        | <b>SUBTOTAL:</b>      | 361,95 |
|  | 0,00          | 21,00% | 0,00        | <b>TOTAL IMPOSTO:</b> | 23,93  |
|  | 0,00          | 0,00%  | 0,00        |                       |        |
|  | 348,89        | 6,00%  | 20,93       | <b>TOTAL LIQUIDO:</b> | 385,88 |

Encomenda: Data entrega: 2014-05-29  
 FARM.VALE D'ALVARO  
 QUINTA DA BRAGUINHA-EDIF. 5300 0 BRAGANÇA

N.º Factura  
 Ref: 36  
 Unid: 45



335,89€

## **Anexo XV - Artigo n.º 114 do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto**

“Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

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

**Anexo XVI - Lista de situações passíveis de automedicação.  
Adaptado do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho**

|              |   |
|--------------|---|
| Digestivo    | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Diarreia.</li> <li>b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado).</li> <li>c) Pirose, enfartamento, flatulência.</li> <li>d) Obstipação.</li> <li>e) Vômitos, enjoo do movimento.</li> <li>f) Higiene oral e da orofaringe.</li> <li>g) Endoparasitoses intestinais.</li> <li>h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.</li> <li>i) Odontalgias.</li> <li>j) Profilaxia da cárie dentária.</li> <li>k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.</li> <li>l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.</li> <li>m)Estomatite aftosa.</li> </ul>  |
| Respiratório | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.</li> <li>b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).</li> <li>c) Rinorreia e congestão nasal.</li> <li>d) Tosse e rouquidão.</li> <li>e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li> <li>f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hiperssecreção brônquica</li> <li>g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)</li> </ul>   |
| Cutâneo      | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.</li> <li>b) Verrugas.</li> <li>c) Acne ligeiro a moderado.</li> <li>d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.</li> <li>e) Micoses interdigitais.</li> <li>f) Ectoparasitoses.</li> <li>g) Picadas de insectos.</li> <li>h) Pitiríase capitis (caspa).</li> <li>i) Herpes labial.</li> <li>j) Feridas superficiais.</li> <li>l) Dermatite das fraldas.</li> <li>m)Seborreia.</li> <li>n) Alopecia.</li> <li>o) Calos e calosidades.</li> <li>p) Frieiras.</li> <li>q) Tratamento da pitiríase versicolor.</li> <li>r) Candidíase balânica.</li> <li>s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.</li> <li>t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.</li> </ul> |

|                |   |
|----------------|---|
| Nervoso/psique | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Cefaleias ligeiras a moderadas.</li> <li>b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.</li> <li>c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.</li> <li>d) Ansiedade ligeira temporária.</li> <li>e) Dificuldade temporária em adormecer.</li> </ul>  |
| Muscular/ósseo | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dores musculares ligeiras a moderadas.</li> <li>b) Contusões.</li> <li>c) Dores pós-traumáticas.</li> <li>d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).</li> <li>e) Dores articulares ligeiras a moderadas.</li> <li>f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.</li> <li>g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.</li> </ul>   |
| Geral          | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Febre (menos de três dias).</li> <li>b) Estados de astenia de causa identificada.</li> <li>c) Prevenção de avitaminoses.</li> </ul>   |
| Ocular         | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.</li> <li>b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li> <li>c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.</li> </ul>  |
| Ginecológico   | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Dismenorreia primária</li> <li>b) Contraceção de emergência</li> <li>c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos</li> <li>d) Higiene vaginal</li> <li>e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal</li> <li>f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual</li> <li>g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido</li> </ul> |
| Vascular       | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante.</li> <li>b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).</li> </ul>   |

## **Anexo XVII - Elementos constantes da receita médica, segundo as normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. v.3.0.**

- Número da receita e código de barras respetivo;
- Dados do utente com identificação da entidade financeira responsável e do regime especial de participação;
- Identificação do médico prescriptor e do local de prescrição por código de barras ou aposição de vinheta;
- Identificação do medicamento por DCI, com a dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, posologia (se aplicável), número de embalagens e respetivo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM);
- Data de prescrição e assinatura do médico prescriptor.

## **Anexo XVIII - Artigo n.º 117 do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto**

“Estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

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

## Anexo XIX - Ofício circular N.º 5832/2012 da ANF



Ofício Circular n.º 5832/2012

Lisboa, 06 de Junho de 2012

**Assunto:** Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio - Prescrição e dispensa de medicamentos contendo substâncias estupefacientes e psicotrópicas

Exmo. Associado,

A Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio, que alterou o regime geral de prescrição e dispensa de medicamentos, sobre o qual a ANF já emitiu o Ofício Circular n.º 5247/2012, de 28 de Maio, alterou também o regime de prescrição e dispensa de medicamentos **contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas**.

Essas alterações são as seguintes:

- 1) A **receita especial (manual - amarela)** deixou de ser válida a partir do dia 1 de Junho de 2012. As receitas especiais com data de prescrição anterior a 1 de Junho são válidas para dispensa dentro do respectivo prazo de validade;
- 2) A **prescrição** de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas **passou a ser efectuada como a de qualquer outro medicamento**, em receita normal manual ou informatizada;
- 3) A prescrição destes medicamentos não pode constar em receita onde sejam prescritos outros medicamentos. Em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas, em caso algum, ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens;
- 4) Os procedimentos a adoptar no que respeita à validação do receituário, dispensa e controlo destes medicamentos foi alterado ao nível do **registo de saídas\***, passando o envio ao INFARMED a ter de ser efectuada **mensalmente** (anteriormente, o envio era trimestral);
- 5) A farmácia deverá manter um arquivo, pelo período de 3 anos, com cópia em papel ou em suporte informatizado, das receitas manuais ou informatizadas dispensadas, ordenadas por data de dispensa.

Os outros procedimentos mantêm-se inalterados.



Farmácias Portuguesas

Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisboa  
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29 94  
email: [anf@anf.pt](mailto:anf@anf.pt) | [www.anf.pt](http://www.anf.pt)

Sintetizam-se, no quadro seguinte, os requisitos actualizados de envio obrigatório ao INFARMED:

| REQUISITOS DE ENVIO OBRIGATÓRIO AO INFARMED          |   |   |   |  |
|--|---|---|---|--|
| ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS                      | REGISTO DE ENTRADAS   | REGISTO DE SAÍDAS*                              | MAPA DE BALANÇO                                     | CÓPIA DE RECEITAS  |
| TABELAS I, II-B, II-C                                | Trimestralmente<br>Até 15 dias após o termo de cada trimestre | Mensalmente<br>Até ao dia 8 do 2.º mês seguinte | Anualmente<br>Até dia 31 de Janeiro do ano seguinte | Mensalmente<br>SÓ RECEITA MANUAL<br>Até ao dia 8 do mês seguinte |
| TABELAS III E IV<br>(incluem as benzodiazepinas)     | Anualmente<br>Até dia 31 de Janeiro do ano seguinte           | Não se aplica                                   | Anualmente<br>Até dia 31 de Janeiro do ano seguinte | Não se aplica  |
| MANTER ARQUIVO DE TODOS OS DOCUMENTOS DURANTE 3 ANOS |   |   |   |  |

Os sistemas informáticos Sifarma procedem ao registo de toda a informação necessária para o arquivo e a impressão das listagens mencionadas no quadro supra.

Sempre que forem dispensados estupefacientes e psicotrópicos, o Sifarma, no acto de dispensa, continua a solicitar os seguintes registos: prescritor, utente e adquirente.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



Farmácias Portuguesas

Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisboa  
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29 94  
email: [anf@anf.pt](mailto:anf@anf.pt) | [www.anf.pt](http://www.anf.pt)

## Anexo XX - Lista de comparticipações em medicamentos para determinadas patologias, de dispensa exclusiva em farmácia de oficina

| Patologia                                     | Âmbito  | Comparticipação   | Legislação                                   |
|---|---|---|--|
| Paramiloidose                                 | Todos os medicamentos   | 100%  | Desp. 4521/2001 (2ª série), de 31/1/2001     |
| Lúpus   | Med. comparticipados  | 100%  | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5      |
| Hemofilia                                     | Med. comparticipados  | 100%  | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5      |
| Hemoglobinopatias                             | Med. comparticipados  | 100%  | Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5      |
| Doença de Alzheimer                           | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro        | 37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras) | Despacho nº 13020/2011, de 20/09             |
| Psicose Maníaco-Depressiva                    | Priadel (carbonato de lítio)  | 100%  | Desp. 21 094/99, de 14/9                     |
| Doença Inflamatória Intestinal                | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006 | 90% (quando prescrito por médico especialista)          | Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006        |
| Artrite reumatóide e espondilite anquilosante | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho          | 69%   | Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06 |
| Dor oncológica moderada a forte               | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho  | 90%   | Despacho nº 10279/2008, de 11/03             |

|   |   |     |                                   |
|---|---|-----|-----------------------------------|
|   | n.º 10279/2008 (2. <sup>a</sup> série), de 11 de Março de 2008  |     |                                   |
| Dor crónica não oncológica moderada a forte | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2. <sup>a</sup> série), de 11 de Março de 2008 | 90% | Despacho n.º 10280/2008, de 11/03 |
| Procriação medicamente assistida            | Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril                                 | 69% | Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 |
| Psoríase                                    | Medic. psoríase lista de medicamentos   | 90% | Lei n.º 6/2010, de 07/05          |

# Anexo XXI - Ficha de preparação de Suspensão Oral de Trimetoprim a 1%

**FARMACIA VAL DE ALVARO**  
 Direção Técnica  
**Dra. Isabel Carolina Serra**  
 QUÉBRAS - R. DO G. C. 1111 - 390AL, LDA.  
 N.º 808 8967 20  
 Quinta do Dragão, s/n - 3900-100 - Quinta D.º 8300 Beja  
 Tel. 279 329 720 Fax. 279 329 711  
 (Cantinho da Farmácia)

Matéria-primas  
 A. III. 2.

**Ficha de Preparação**

**Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)**  
(FGP A.III.2.)

Forma farmacéutica: suspensão Data de preparação: 04/04/14

Número do lote: 18-12 Quantidade a preparar: 100 ml

| Matérias-primas                                  | Nº do lote    | Origem          | Farma-copela | Quantidade para 100 ml | Quantidade calculada | Quantidade pesada | Rubrica do Operador e data | Rubrica do Supervisor e data |
|--|---------------|-----------------|--------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Trimetoprim                                      | <u>112945</u> | <u>Academia</u> | <u>FPV</u>   | 1,0 g                  | <u>1,0g</u>          | <u>1,0g</u>       | <u>[assinatura]</u>        | <u>[assinatura]</u>          |
| Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) | <u>10324</u>  | <u>Academia</u> | <u>FPV</u>   | 1,0 ml                 | <u>1,0ml</u>         | <u>1,0ml</u>      | <u>[assinatura]</u>        | <u>[assinatura]</u>          |
| Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.)                | <u>023884</u> | <u>Guinca</u>   |              | q.b.p. 100 ml          | <u>90ml</u>          | <u>90ml</u>       | <u>[assinatura]</u>        | <u>[assinatura]</u>          |

**Preparação**  
Técnica A (manual)

|  | Rubrica do operador |
|--|---------------------|
| 1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.   | <u>[assinatura]</u> |
| 2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):  | <u>[assinatura]</u> |
| 2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.  | <u>[assinatura]</u> |
| 2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.<br><br>Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo. | <u>[assinatura]</u> |
| 2.3. Completar o volume com água purificada.   | <u>[assinatura]</u> |
| 2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.  | <u>[assinatura]</u> |

Rubrica do Director Técnico  
[assinatura]

Data  
04/04/2014

A.III.2

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

|   |  |
|---|--|
| 3. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.  |  |
| 4. Adicionar, aos poucos, cerca de 70 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar.<br>Nota: Os 70 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo. |  |
| 5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.   |  |
| 6. Lavar o almofariz com xarope e juntar à proveta.   |  |
| 7. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 4. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente.  |  |
| 8. Completar o volume com xarope.   |  |
| 9. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.  |  |
| 10. Lavar o material utilizado.   |  |
| 11. Secar o material.   |  |

Unidade B (mecânica)

Rubrica do operador

|   |  |
|---|--|
| 1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.  |  |
| 2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):   |  |
| 2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada. |  |

Rubrica do Director Técnico

Data

02/04/2014

FGP 2001

2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.

Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.

2.3. Completar o volume com água purificada.

2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.

3. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.

4. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.

5. Pesar o trimetoprim directamente no recipiente do agitador mecânico I.

6. Adicionar cerca de 20 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar.

Nota: Os 20 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.

Tempo de mistura: \_\_\_\_\_ Velocidade: \_\_\_\_\_

7. Adicionar cerca de 50 ml de xarope e misturar.

Nota: Os 50 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.

Tempo de mistura: \_\_\_\_\_ Velocidade: \_\_\_\_\_

8. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.

9. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.

Rubrica do Director Técnico

Data

04/04/16

A.III.2.

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)

|   |  |
|---|--|
| 10. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da suspensão aderida à hélice.   |  |
| 11. Retirar o recipiente do agitador e transferir a suspensão para proveta rolhada.   |  |
| 12. Lavar o recipiente do agitador mecânico I com xarope e juntar à proveta.  |  |
| 13. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 7. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente. |  |
| 14. Completar o volume com xarope.  |  |
| 15. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.   |  |
| 16. Limpar a hélice com papel absorvente.   |  |
| 17. Lavar a hélice com água corrente quente e, em seguida, com água destilada.  |  |
| 18. Secar a hélice com papel absorvente.  |  |

*Embalagem*

1. Embalar a suspensão em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI)..

| Material de embalagem       | Nº do lote | Origem         |
|-----------------------------|------------|----------------|
| Frasco Vidro Âmbar tipo III |            | Coop. prof. de |
|                             |            |                |
|                             |            |                |

Capacidade do recipiente: 100 mL

Operador: [Assinatura]


Rubrica do Director Técnico [Assinatura] Data 04/04/2014

Rotulagem


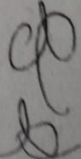

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

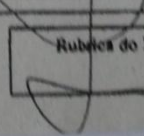
Modelo de rótulo

|  |   |
|--|---|
| Identificação da Farmácia<br>Identificação do Director-Técnico<br>Endereço e telefone da Farmácia  | Identificação do Médico prescriptor<br>Identificação do Doente  |
| <b>SUSPENSÃO ORAL DE TRIMETOPRIM A 1% (m/v)</b><br>(FGP A.III.2.)  |   |
| 100 ml de suspensão contém 1 g de trimetoprim<br>Contém sacarose<br>(Quantidade dispensada)<br>Medicamento para administração oral<br>Agitar bem antes de usar | (Data da preparação)<br>(Prazo de utilização)<br>Conservar no frigorífico no frasco<br>bem fechado<br>(Nº do lote)<br>Manter fora do alcance das crianças |

Operador: 

Verificação

| Ensaio   | Especificação                                | Resultado                           |                          | Rubric<br>do Opera  |   |
|--|--|-------------------------------------|--------------------------|---|---|
|  |  | Conforme                            | Não<br>Conforme          |   |   |
| <b>1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS</b>   |  |                                     |                          |   |   |
| <b>1.1. Cor</b>  |  |                                     |                          |   |   |
| Verificar conformidade com a especificação   | Suspensão incolor                            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |   |
| <b>1.2. Odor</b>   |  |                                     |                          |   |   |
| Verificar conformidade com a especificação   | Suspensão com cheiro característico a banana | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |   |  |
| <b>1.3. Aspecto</b>  |  |                                     |                          |   |   |
| Agitar a suspensão e verificar conformidade com a especificação  | Suspensão com aspecto homogéneo              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |   |
| <b>2. pH</b>   |  |                                     |                          |   |   |
| Imergir uma tira de papel indicador universal na suspensão até que não se verifique qualquer alteração da cor do papel. Comparar a coloração obtida com o padrão.<br>Caso disponha de um aparelho de medição de pH, imergir o eléctrodo na suspensão e registar a leitura. | Entre 7 e 8                                  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |   |   |
| Leitura: _____   |  |                                     |                          |   |   |

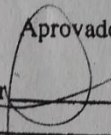
Rubrica do Director Técnico 

Data



| Ensaio  | Especificação                                   | Resultado                           |                          | Rubrica do Operador |
|---|---|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|
|   |   | Conforme                            | Não Conforme             |                     |
| 4. QUANTIDADE<br>Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação | 100 ml ( $\pm 5\%$ )<br>(quantidade a preparar) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                     |

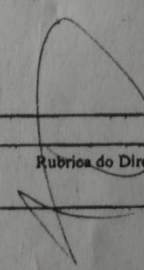
Aprovado       Rejeitado

Supervisor       04/04/2014

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

|   |                    |
|---|--------------------|
| <br>Rubrica do Director Técnico | Data<br>04/04/2014 |
|---|--------------------|

| matérias-primas:                  | embalagem existente em armazém |                            | preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA) |       | quantidade a usar | factor multiplicativo | preço da matéria-prima utilizada na preparação |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--|-------|-------------------|-----------------------|--|
|                                   | quantidade adquirida           | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade unitária  | preço |                   |                       |  |
| Trimetoprim                       | 25g                            | 2,84                       |  |       | x                 | x                     | = 0,12   |
| Essência hidrossolúvel de banana  |                                | 0,69                       |  |       | x<br>1ml          | x                     | = 0,06   |
| Xarope simples, BP2000 (FGP B.7.) | 1ml                            |                            |  |       | x<br>0,09p        | x                     | = 0,065  |
|                                   |                                |                            |  |       | x                 | x                     | =  |
|                                   |                                |                            |  |       | x                 | x                     | =  |
| subtotal A                        |                                |                            |  |       |                   |                       | 0,83   |

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

| forma farmacéutica preparada | quantidade | valor |
|------------------------------|------------|-------|
| Suspensão                    | F x 415    | 20,25 |
| subtotal B                   |            | 20,25 |

MATERIAL DE EMBALAGEM:

| materiais de embalagem | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade | preço |
|------------------------|----------------------------|------------|-------|
| 1                      | 0,54                       | 1          | 0,54  |
| subtotal C             |                            |            |       |

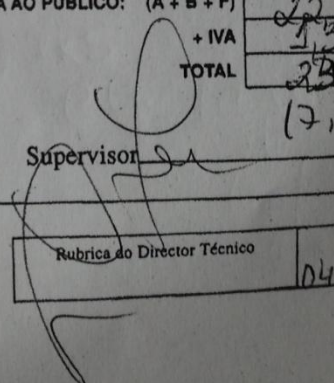
| rótulo     | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade | preço |
|------------|----------------------------|------------|-------|
|            |                            |            |       |
| subtotal D |                            |            |       |

| dispositivos auxiliares de administração | preço de aquisição (s/IVA) | quantidade | preço |
|--|----------------------------|------------|-------|
|  |                            |            |       |
| subtotal E                               |                            |            |       |

subtotal F (C + D + E) ~~20,25~~ 0,54

|  |        |
|--|--------|
| PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO: (A + B + F) | 22,16  |
| + IVA                                  | 1,33   |
| TOTAL                                  | 23,49  |
|  | (7,5€) |

Operador \_\_\_\_\_

Supervisor 

Rubrica do Director Técnico \_\_\_\_\_ Data 04/04/2016