

**Avaliação dos componentes bioativos de  
suplementos alimentares à base de plantas  
medicinais**  
**Experiência Profissionalizante na Vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia  
Comunitária**

**(Versão final após defesa)**

**Bárbara Proença de Almeida Poço**

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

Orientador: Professora Doutora Ana Paula Coelho Duarte  
Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

**setembro de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Bárbara Proença de Almeida Poço, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39084 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 / 09 / 2023

*Bárbara Proença*



# Agradecimentos

Agradecer desde já o apoio incondicional por parte da minha família, enquanto pilar fundamental na minha vida e em particular, nesta importante etapa de concretização do mestrado. Aos meus amigos e colegas de curso, por todas as partilhas, ânimo e espírito de entreajuda.

Agradecer à Doutora Paula Bártolo e a toda a equipa da Farmácia Sant'Ana, a disponibilidade, amizade e confiança que em mim depositaram. À Professora Doutora Olímpia Fonseca e restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, a oportunidade de interagir com um grupo de profissionais multidisciplinar, motivado a partilhar conhecimento.

Um agradecimento especial às Professoras Doutoradas Ana Paula Coelho Duarte e Maria Eugenia Gallardo Alba, pela orientação, empatia e dedicação de sempre, que tornaram possível concluir o presente relatório.

Por fim, agradecer a todo o corpo docente e não docente, pelo ambiente confortável e produtivo proporcionado ao longo de cinco anos de curso, na Universidade da Beira Interior.



# Resumo

O presente relatório constitui o desafio final da jornada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em três capítulos principais:

O primeiro descreve o projeto de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), orientado pelas Professoras Doutoradas Ana Paula Coelho Duarte e Maria Eugenia Gallardo Alba. Este teve como objetivo avaliar os componentes bioativos de suplementos alimentares, disponíveis comercialmente, à base de plantas medicinais particularmente, *Passiflora incarnata* L. (Passiflora), *Silybum marianum* (Cardo mariano) e *Arctostaphylos uva-ursi* (Uva ursina).

Procurámos identificar e quantificar os ingredientes ativos integrantes da suplementação à base de plantas, a fim de averiguar e comparar o cumprimento em termos de orientações de dosagem e aplicações, recomendações e regulamentações disponíveis. Na caracterização dos padrões comerciais, referentes aos compostos em análise, bem como dos suplementos alimentares, recorreremos à técnica de cromatografia líquida de alta eficiência, com detetor de díodos (HPLC-DAD). Com a técnica desenvolvida no presente documento, foi possível identificar e quantificar os compostos ativos presentes nos produtos comercializados em Portugal.

O segundo e terceiro capítulos descrevem o conhecimento e experiência adquiridos no decorrer de dois estágios curriculares designadamente, estágio em Farmácia Hospitalar, realizado no Hospital Universitário Cova da Beira, na Covilhã, sob a orientação da Professora Doutora Maria Olímpia Cardoso Ferreira da Fonseca; e estágio em Farmácia Comunitária, concretizado na Farmácia Sant'Ana, também na Covilhã, sob orientação da Doutora Paula Goulão Bártolo.

## Palavras-chave

Fitoterapia; Suplementos Alimentares; Qualidade; Componente bioativo; HPLC-DAD; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar



# Abstract

This report constitutes the final challenge of the journey towards the degree of Master of Pharmaceutical Sciences. The report is divided into three main chapters:

The first chapter describes the research project developed at the Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior (CICS-UBI), supervised by Professors Ana Paula Coelho Duarte and Maria Eugenia Gallardo Alba. This aimed to evaluate the bioactive components of food supplements, commercially available, based on medicinal plants, particularly *Passiflora incarnata L.* (Passiflora), *Silybum marianum* (Milk Thistle) and *Arctostaphylos uva-ursi* (Bearberry).

We have attempted to identify and quantify the active ingredients comprising herbal supplementation in order to ascertain and compare compliance in terms of dosage and application guidelines, recommendations and available regulations. In the characterization of the commercial standards, referring to the compounds under analysis, as well as the food supplements, we used the technique of high performance liquid chromatography coupled to diode array detector (HPLC-DAD). With the technique developed in this document it was possible to identify and quantify the active compounds present in the products marketed in Portugal.

The second and third chapters describe the knowledge and experience acquired during two curricular internships, specifically, the internship served in Hospital Pharmacy, carried out in Hospital Universitário Cova da Beira, in Covilhã, under the supervision of Professor Maria Olímpia Cardoso Ferreira da Fonseca; and the internship in Community Pharmacy, carried out in Farmácia Sant'Ana, also in Covilhã, under the supervision of Dr. Paula Goulão Bártolo.

## Keywords

Phytotherapy; Food Supplements; Quality; Bioactive Component; HPLC-DAD; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy



# Índice

## Capítulo I – Avaliação dos componentes bioativos de suplementos alimentares à base de plantas medicinais

Introdução.....	1
1. Contextualização .....	1
2. Suplementos alimentares.....	2
2.1. Legislação aplicável .....	3
2.2. Notificação de comercialização à DGAV .....	5
2.3. Colocação no mercado de um suplemento alimentar à venda noutra Estado-Membro, por Reconhecimento Mútuo .....	7
2.4. Ingredientes.....	7
2.4.1. Ingredientes autorizados e proibidos .....	7
2.4.2. Novos alimentos .....	9
2.4.2.1. Canabidiol .....	9
2.5. Produtos-Fronteira.....	10
2.6. Informação ao Consumidor – Rotulagem.....	11
2.6.1. Data de Durabilidade Mínima .....	12
2.6.2. Alegações Nutricionais e de Saúde .....	13
2.7. Consumo de Suplementos Alimentares: Notificação de reações adversas ...	13
3. Plantas medicinais .....	14
3.1. Passiflora ( <i>Passiflora incarnata</i> L.) .....	15
3.1.1. Uso tradicional.....	15
3.1.2. Composição química .....	16
3.1.3. Propriedades medicinais .....	17
3.1.4. Reações adversas, contra-indicações e precauções de utilização .....	18
3.2. <i>Cardo mariano</i> ( <i>Silybum marianum</i> ) .....	18
3.2.1. Uso tradicional .....	19
3.2.2. Composição química.....	19
3.2.3. Propriedades medicinais .....	20
3.2.4. Reações adversas, contra-indicações e precauções de utilização .....	21
3.3. <i>Uva-ursina</i> ( <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> ) .....	22
3.3.1. Uso tradicional .....	22
3.3.2. Composição química.....	22
3.3.3. Propriedades medicinais .....	23
3.3.4. Reações adversas, contra-indicações e precauções de utilização .....	24
4. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) .....	24
4.1. Validação do método analítico .....	27
4.1.1. Especificidade e seletividade .....	27
4.1.2. Linearidade .....	28
4.1.3. Gama de trabalho.....	28
4.1.4. Exatidão .....	29
4.1.5. Precisão.....	29
4.1.6. Limite de deteção.....	29
4.1.7. Limite de quantificação .....	31

4.1.8.	Robustez.....	32
5.	Desenho experimental: DOE .....	32
6.	Justificação do tema e objetivos.....	33
	Parte experimental.....	33
7.	Materiais e métodos .....	33
7.1.	Reagentes e padrões analíticos.....	33
7.2.	Materiais e equipamentos.....	34
7.3.	Amostras .....	35
7.4.	Preparação de soluções.....	37
7.4.1.	Soluções padrão individuais .....	37
7.4.2.	Soluções padrão de trabalho .....	37
7.4.3.	Fase móvel usada na técnica analítica de HPLC-DAD.....	37
7.5.	Extração das amostras .....	37
7.6.	Sistema e condições cromatográficas .....	39
	Resultados e discussão.....	41
8.	Desenvolvimento do método analítico.....	41
8.1.	Identificação e quantificação dos compostos bioativos nas amostras de SA à base de plantas medicinais.....	41
8.2.	Otimização do processo de extração das amostras.....	44
8.3.	Validação do método analítico.....	46
8.3.1.	Seletividade .....	47
8.3.2.	Gama de trabalho .....	47
8.3.3.	Linearidade .....	47
8.3.4.	Precisão e exatidão .....	49
8.3.5.	Limite de deteção e quantificação.....	50
8.4.	Análise das amostras de Suplementos Alimentares à Base de Plantas Medicinaiis .....	51
9.	Limitações do estudo .....	52
10.	Conclusões e perspetivas futuras.....	52

## Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1.	Introdução .....	54
2.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares .....	54
2.1.	Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde.....	55
2.1.1.	Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR).....	57
2.2.	Receção e conferência de encomendas .....	58
2.3.	Armazenamento.....	58
2.3.1.	Controlo de <i>stocks</i> e validades dos armazéns .....	60
2.4.	Gestão de gases medicinais.....	61
3.	Distribuição .....	62
3.1.	Distribuição Tradicional .....	63
3.2.	Distribuição por Reposição de <i>Stocks</i> Nivelados.....	63
3.2.1.	Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis®.....	64
3.2.2.	Distribuição por carregamento e troca de carros.....	65
3.3.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	66

3.4.	Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório .....	70
3.5.	Medicamentos sujeitos a circuitos especiais .....	73
3.5.1.	Hemoderivados.....	73
3.5.2.	Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos .....	74
4.	Farmacotecnia.....	76
4.1.	Preparações estéreis .....	76
4.1.1.	Preparação do manipulador .....	78
4.1.2.	Preparação de nutrição parentérica.....	78
4.1.3.	Reconstituição de fármacos citotóxicos.....	81
4.1.3.1.	Derrame ou exposição acidental a citotóxicos.....	83
4.1.4.	Controlo microbiológico .....	84
4.2.	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis .....	86
4.2.1.	Controlo microbiológico .....	88
4.3.	Reembalagem .....	88
4.3.1.	Particularidades do método de trabalho da FDS.....	89
5.	Informação e atividades de Farmácia Clínica .....	90
6.	Farmacovigilância e Farmácia Clínica .....	91
7.	Ensaio clínico .....	92
8.	Órgãos de apoio técnico .....	93
8.1.	Comissão de Farmácia e Terapêutica .....	93
8.2.	Comissão de Ética para Saúde.....	94
8.3.	Comissão de Controlo de Infecção .....	94
9.	Considerações Finais.....	94

### **Capítulo III – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

1.	Introdução.....	96
2.	Organização e caracterização geral da Farmácia Sant’Ana.....	96
2.1.	Localização e horário de funcionamento.....	96
2.2.	Instalações.....	97
2.2.1.	Espaço exterior .....	97
2.2.2.	Espaço interior.....	97
2.3.	Recursos Humanos.....	101
2.3.1.	Direção técnica.....	102
3.	Biblioteca e fontes de informação .....	103
4.	Gestão e administração da Farmácia .....	103
4.1.	Sistema informático .....	104
4.2.	Sistema de gestão de qualidade.....	104
4.3.	Aprovisionamento e armazenamento .....	105
4.3.1.	Encomendas a fornecedores .....	105
4.3.2.	Receção e conferência de encomendas .....	105
4.3.3.	Preço dos produtos .....	106
4.3.4.	Armazenamento.....	107
4.3.5.	Controlo dos prazos de validade.....	108
4.3.6.	Devoluções .....	108
4.3.7.	Correções de stock .....	109

5.	Dispensa de medicamentos.....	109
5.1.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	110
5.1.1.	Estupefacientes e psicotrópicos .....	114
5.1.2.	Entidades e regimes especiais de participação .....	115
5.1.3.	Conferência do receituário e faturação .....	116
5.2.	Preparação de medicamentos .....	116
5.2.1.	Medicamentos manipulados .....	116
5.2.2.	Preparações extemporâneas.....	118
5.3.	Automedicação e aconselhamento.....	118
6.	Dispensa de outros produtos de saúde .....	119
6.1.	Medicamentos e produtos de uso veterinário.....	119
6.2.	Medicamentos e produtos homeopáticos .....	120
6.3.	Produtos fitoterapêuticos .....	120
6.4.	Suplementos alimentares .....	120
6.5.	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	121
6.6.	Produtos cosméticos e de higiene corporal .....	122
6.7.	Artigos de puericultura .....	122
6.8.	Dispositivos médicos .....	123
7.	Relação Farmacêutico – Utente – Medicamento .....	124
7.1.	Aspetos éticos, deontológicos e informação ao utente .....	124
7.2.	Farmacovigilância.....	125
8.	Serviços e cuidados de saúde prestados na farmácia.....	125
8.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos .....	126
8.1.1.	Glicémia capilar .....	126
8.1.2.	Triglicéridos e colesterol total .....	127
8.1.3.	Peso, altura e IMC .....	127
8.1.4.	Pressão arterial e frequência cardíaca .....	128
8.2.	Administração de vacinas e medicamentos injetáveis.....	129
8.3.	Testes rápidos de antigénio (TRAg) SARS-CoV-2 .....	130
8.4.	Consultas de aconselhamento nutricional.....	131
8.5.	VALORMED e gestão de resíduos .....	131
9.	Formações e projetos desenvolvidos .....	132
10.	Análise SWOT .....	132
11.	Perspetivas futuras .....	133
12.	Conclusão.....	134
	Bibliografia .....	135

# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Diferenças entre SA e medicamentos <sup>[23,24]</sup> .....	11
<b>Figura 2</b> - Passiflora incarnata L. <sup>[33-35]</sup> .....	15
<b>Figura 3</b> - Flavonóides presentes na Passiflora incarnata, adaptado de Lyca R da Fonseca et al. <sup>[31]</sup> .....	17
<b>Figura 4</b> - Alcalóides presentes na Passiflora incarnata L., adaptado de Lyca R da Fonseca et al. <sup>[31]</sup> .....	17
<b>Figura 5</b> - Silybum marianum <sup>[48]</sup> .....	18
<b>Figura 6</b> - Estruturas químicas dos principais constituintes bioativos da silimarina nomeadamente, (a) silibina A, (b) silibina B, (c) isosilibina A, (d) isosilibina B, (e) silicristina e (f) silidianina .....	20
<b>Figura 7</b> - Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng <sup>[58][59]</sup> .....	22
<b>Figura 8</b> - Estrutura química da arbutina (A) e da hidroquinona (B).....	23
<b>Figura 9</b> - Características de fase estacionária para separações baseadas na polaridade. A - Cromatografia de fase normal, B - Cromatografia de fase reversa, adaptado de <sup>[65]</sup> 25	
<b>Figura 10</b> - Diagrama esquemático do sistema de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), adaptado de <sup>[66]</sup> .....	27
<b>Figura 11</b> - Representação gráfica de uma curva de calibração, adaptado <sup>[69]</sup> .....	28
<b>Figura 12</b> - Principais etapas do DOE .....	33
<b>Figura 13</b> - Termobloco para proveta .....	38
<b>Figura 14</b> - Bomba a vácuo utilizada na evaporação do líquido sobrenadante .....	39
<b>Figura 15</b> - Equipamento HPLC (modelo 1290 Infinity da Agilent Technologies) .....	40
<b>Figura 16</b> - Cromatograma do padrão silibinina à concentração de 0,5 mg/mL.....	42
<b>Figura 17</b> - Cromatograma do padrão vitexina à concentração de 0,5 mg/mL .....	43
<b>Figura 18</b> - Cromatograma do padrão arbutina à concentração de 0,5 mg/mL.....	43
<b>Figura 19</b> - Diagramas de Pareto dos compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5).....	44
<b>Figura 20</b> - Gráficos dos efeitos principais dos compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5). .....	45
<b>Figura 21</b> - Gráficos das interações dos vários parâmetros para os compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5). .....	46
<b>Figura 22</b> - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão vitexina.....	48
<b>Figura 23</b> - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão arbutina.....	49

<b>Figura 24</b> - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão silibinina. ....	49
<b>Figura 25</b> - Cromatograma de um suplemento alimentar contendo silibinina. ....	51
<b>Figura 26</b> - Organismos que cooperam com o Setor de Aquisição e Logística dos SFH. ....	55
<b>Figura 27</b> - Símbolo que assinala a obrigatoriedade do registo de lote <sup>[86]</sup> .....	68

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Grupos e categorias de suplementos alimentares <sup>[10]</sup> .....	3
<b>Tabela 2</b> - Legislação comum a todos os géneros alimentícios. ....	4
<b>Tabela 3</b> - Características dos padrões utilizados no trabalho experimental.....	34
<b>Tabela 4</b> - Equipamentos e respetivos modelos, utilizados durante o trabalho experimental.....	34
<b>Tabela 5</b> - Características dos SA em estudo .....	35
<b>Tabela 6</b> - Desenho experimental.....	39
<b>Tabela 7</b> - Condições cromatográficas aplicadas ao método de HPLC usado .....	41
<b>Tabela 8</b> - Programa de gradiente utilizado na análise das amostras .....	41
<b>Tabela 9</b> - Tempos de retenção dos padrões, obtidos pelo sistema de deteção DAD... ..	42
<b>Tabela 10</b> - Concentrações preparadas e áreas obtidas para os picos cromatográficos, referentes aos padrões analíticos VTX, SLB e ARB.....	47
<b>Tabela 11</b> - Repetibilidade e exatidão do método, calculada com base na análise das áreas dos picos cromatográficos, para os padrões analíticos detetados por HPLC-DAD. ....	50
<b>Tabela 12</b> - Análise por HPLC-DAD das amostras correspondentes aos extratos otimizados.....	52
<b>Tabela 13</b> - Serviços do CHUCB com DIDDU <sup>[86]</sup> .....	66
<b>Tabela 14</b> - Requisitos referentes ao sistema de pressões nas diferentes salas Misterium <sup>[90]</sup> .....	77
<b>Tabela 15</b> - Elementos que devem constar da ficha de preparação e rótulo, relativos à nutrição parentérica <sup>[90]</sup> .....	80
<b>Tabela 16</b> - Monitorizações microbiológicas nas várias áreas da unidade de preparação de citotóxicos e unidade de preparação de MIV (soluções injetáveis, misturas para nutrição parentérica e colírios) e outras soluções estéreis <sup>[94]</sup> .....	85
<b>Tabela 17</b> - Limites recomendados para monitorização microbiológica de áreas limpas em operação <sup>[94]</sup> .....	85
<b>Tabela 18</b> - Equipa da Farmácia Sant'Ana .....	101
<b>Tabela 19</b> - Tipos de receitas eletrónicas materializadas .....	112
<b>Tabela 20</b> - Tipos de linhas de prescrição nas receitas eletrónicas desmaterializadas .....	113
<b>Tabela 21</b> - Manipulações realizadas durante o estágio curricular na Farmácia Sant'Ana.....	117
<b>Tabela 22</b> - Exemplos de dispositivos médicos que podemos encontrar na Farmácia Sant'Ana.....	123
<b>Tabela 23</b> - Valores de referência da DGS para a glicemia <sup>[132]</sup> .....	127
<b>Tabela 24</b> - Valores de referência da OMS para o IMC <sup>[135]</sup> .....	128
<b>Tabela 25</b> - Valores de referência da DGS para a PA <sup>[135]</sup> .....	128
<b>Tabela 26</b> - Análise SWOT.....	132



# Lista de Acrónimos

## Capítulo I – Avaliação dos componentes bioativos de suplementos alimentares à base de plantas medicinais

ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
DDM	Data de Durabilidade Mínima
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar
EM	Estados-Membros
EPA	Ácido eicosapentaenóico
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detetor de Díodos
ICH	International Conference of Harmonisation
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MM	Massa molar
PHDA	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção
SA	Suplementos alimentares
SIPACE	Sistema de Informação do Plano de Aprovação e Controlo dos Estabelecimentos
UE	União Europeia

## Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excepcional de Medicamentos
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCI	Comissão de Controlo de Infecção
CE	Comunidade Europeia
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CL	Clearance
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDS	Fast Dispensing System
FH	Farmácia Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
HEPA	High-Efficiency Particulate Air

INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
JCI	Joint Commission International
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
NLI	Núcleo Local de Informação
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antibióticos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor e Ensaio Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIE	Serviços de Instalação e Equipamento
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TAF	Técnico Auxiliar de Farmácia
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

### **Capítulo III – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AT	Autoridade Tributária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CE	Comunidade Europeia
CEDIME	Centro de Documentação e Informação sobre os Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
CNP	Código Nacional do Produto
CODU	Centro de Orientação de Doentes Urgentes
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Diabetes Mellitus
ERS	Entidade Reguladora da Saúde
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
HTA	Hipertensão arterial

IMC	Índice de Massa Corporal
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NIF	Número de Identificação Fiscal
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PT	Prontuário Terapêutico
PUV	Produto de Uso Veterinário
PV	Prazo de Validade
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SABA	Solução Antisséptica de Base Alcoólica
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNS	Serviço Nacional de Saúde



# Capítulo I – Avaliação dos componentes bioativos de suplementos alimentares à base de plantas medicinais

## Introdução

### 1. Contextualização

Idealmente um estilo de vida saudável, associado a uma alimentação completa, diversificada e equilibrada, a um sono de qualidade e a uma vida ativa, seria capaz de assegurar o desenvolvimento e manutenção de um estado de saúde ótimo. No entanto, os ritmos de vida cada vez mais acelerados, acompanhados de stress, ansiedade e fadiga, acabam por comprometer significativamente os aspetos chave acima mencionados, gerando carências. Por outro lado, temos assistido a uma crescente consciencialização por parte da população em geral, de que é essencial privilegiar a saúde, investindo em formas de otimizar a mesma. Nesse sentido, compensar possíveis défices nutricionais, aumentar os níveis de energia/vitalidade, bem como reforçar o sistema imunitário, constituem as principais preocupações.<sup>[1,2]</sup>

De acordo com um estudo realizado pela Deco Proteste, os portugueses aumentaram o consumo de suplementos alimentares (SA) durante a pandemia de COVID-19. O inquérito *online*, efetuado em maio de 2021, dava conta de que nos últimos 12 meses, 41% dos portugueses tomaram SA, a maioria com o objetivo de fortalecer o sistema imunológico. O inquérito foi respondido por 1001 cidadãos nacionais, dos quais 659 tomaram suplementação. Constatou-se que a farmácia é o local que mais vende SA (63%), seguindo-se o mercado online (42%) e os supermercados (13%). À medida que o nível de escolaridade aumenta, o consumo também tende a aumentar – mais de metade dos consumidores (57%) têm um nível de escolaridade elevado. Para além disso, a maioria dos participantes (76%) defende que os SA devem ser tomados sob a supervisão de um profissional de saúde, nomeadamente médicos, farmacêuticos e nutricionistas.<sup>[3]</sup>

Também um inquérito *online* da Ipsos (European Public Affairs), realizado entre 17 e 30 de março de 2022, que envolveu 13.249 participantes de 14 Estados-Membros da União Europeia (UE), com idade superior ou igual a 18 anos concluiu que, aproximadamente 88% dos inquiridos havia tomado SA em algum momento da sua vida; e desses, 93% tinham-no feito nos últimos 12 meses, na maioria das vezes utilizando dois ou mais suplementos (68% dos participantes). Enquanto fontes de informação sobre SA, destacaram-se os profissionais

médicos (40%) e farmacêuticos (31%). Ainda neste âmbito, cerca de 7 em cada 10 participantes (69%) afirmam que confiam nas marcas de SA, para fornecer informação fiável sobre estes produtos. À semelhança do inquérito anteriormente descrito, 63% dos inquiridos que tomaram SA, optam por adquiri-los na farmácia.<sup>[2]</sup>

De facto, os SA são um mercado em crescimento e neste panorama, as formulações que integram plantas medicinais e produtos derivados, têm suscitado cada vez mais interesse o que, por conseguinte, aumentou a sua disponibilidade no mercado da UE. A maioria dos consumidores acredita que, por se tratarem de produtos naturais, são isentos de riscos, não informando o médico do seu consumo. <sup>[4]</sup> Embora a maioria destes produtos tenham uma longa história de utilização na Europa, existem algumas preocupações relacionadas com a sua segurança e qualidade. Estas incluem o risco de contaminação química (p.ex. metais pesados e pesticidas) ou microbiológica e a necessidade de assegurar que as concentrações de agentes bioativos se encontram dentro de limites seguros. Para além disso, a ampla disponibilidade de SA pelos mais diferentes canais de venda (p.ex. farmácias, hipermercados, ervanárias, centro dietéticos, mercado *online*), bem como aspetos diretamente relacionados com o consumidor, podem condicionar a relação benefício-risco associada à utilização de um SA.<sup>[5-7]</sup>

A introdução no mercado de SA não está dependente de estudos de qualidade, segurança e eficácia, como acontece para os medicamentos, não podendo alegar propriedades profiláticas, de prevenção ou cura de doenças.<sup>[7]</sup> Neste sentido, é importante procurar aconselhamento junto de profissionais qualificados, que procurem conhecer eventuais antecedentes relevantes, e expectativas do consumidor face a determinado suplemento. Dados como posologia, precauções de utilização, contraindicações, possíveis interações com medicamentos e reações adversas, são parâmetros que muitas vezes não constam do rótulo de um SA, e que influenciam uma utilização segura e eficaz.

Relativamente aos principais desafios, tem sido alvo de discussão por parte da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), Comissão Europeia, autoridades portuguesas e belgas, e representantes do setor, a necessidade de harmonização da regulamentação europeia na entrada do mercado e no controlo oficial, bem como de promover soluções conjuntas que garantam maior segurança para os consumidores e leal concorrência entre operadores. Neste domínio, surge enfatizado o papel da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no controlo de SA e produtos-fronteira, com vista a salvaguardar o interesse e segurança dos consumidores.<sup>[8]</sup>

## **2. Suplementos alimentares**

Pela sua definição legal, disposta no Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho, que altera o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, os **suplementos alimentares** são “*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, estremes ou combinadas, comercializados em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.” Dado o aparecimento de novas formas de consumir estes produtos, particularmente copos doseadores, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) sugere como valor orientador para a “quantidade reduzida”, 25 g ou 25 mL.<sup>[9]</sup>

Na Tabela 1, são apresentadas as quatro principais classes de SA, embora as categorias não estejam ainda bem definidas:

**Tabela 1** - Grupos e categorias de suplementos alimentares <sup>[10]</sup>

<b>Grupos e categorias de suplementos alimentares</b>		<b>Exemplos</b>
<b>Vitaminas e minerais</b>		Vitamina A, D, cálcio
<b>Plantas e extratos botânicos</b>		<i>Aloe vera, Gingko biloba, Panax ginseng</i>
<b>Outras substâncias</b>	<b>Fibras e Probióticos</b>	Inulina, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , outras leveduras
	<b>Ácidos gordos essenciais</b>	Ácido docosa-hexaenóico (DHA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linoleico
	<b>Aminoácidos e Enzimas</b>	L-arginina, taurina, coenzima Q10
<b>Produtos fronteira</b> (compostos que podem ser simultaneamente definidos como medicamentos e SA)		Melatonina, glucosamina/condroitina, <i>Ginkgo biloba</i> e <i>Serenoa repens</i> .

## 2.1. Legislação aplicável

Os SA obedecem a regulamentação geral sobre géneros alimentícios e a legislação específica para suplementos alimentares (Tabela 2). O Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros (EM)

respeitantes aos SA. De referir que este diploma é posteriormente alterado pelo Decreto-Lei n.º 296/2007, de 22 de agosto, e pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho.

Atualmente, a DGAV é a autoridade competente responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar. Já a ASAE detém a fiscalização do cumprimento das normas relativas aos SA, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.<sup>[9]</sup>

Na UE é da competência e responsabilidade dos EM decidir, de acordo com a respetiva legislação em vigor, se um produto é considerado SA ou medicamento, o que pode variar de país para país. Apenas estão harmonizadas as vitaminas e minerais, nas suas respetivas formas, que podem ser incorporadas enquanto ingredientes em SA.<sup>[11]</sup> Outras substâncias como plantas, ácidos gordos essenciais e aminoácidos, devem cumprir os requisitos definidos pelo Regulamento (UE) n.º 2015/2283, alusivo a novos alimentos e ingredientes alimentares. Neste âmbito, a Comissão Europeia estabelece uma listagem de substâncias com potencial para desencadear reações adversas, por forma a controlar a sua utilização e assim, proteger a saúde dos consumidores.<sup>[12]</sup>

**Tabela 2** - Legislação comum a todos os géneros alimentícios.

<b>Diploma</b>	<b>Objeto de análise</b>
Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2011	Relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios.
Decreto-Lei n.º 26/2016, de 9 de junho	Assegura a execução e garante o cumprimento, na ordem jurídica interna, das obrigações decorrentes do Regulamento (UE) n.º 1169/2011, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2011, relativo à prestação de informação aos consumidores dos géneros alimentícios.
Regulamento (CE) n.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006	Relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.
Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006	Relativo à adição de vitaminas, minerais e determinadas outras substâncias aos alimentos (as disposições deste regulamento

	respeitantes às vitaminas e minerais, não deverão aplicar-se aos SA, dado que a diretiva 2002/46/CE prevê normas pormenorizadas relativas aos SA que contêm estes ingredientes).
Regulamento (CE) n.º 110/2009 da Comissão, de 30 de novembro de 2009	Altera a Diretiva 2002/42/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere às listas de vitaminas, minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos , incluindo SA.
Regulamento (UE) 2015/2283 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de novembro de 2015	Relativo a novos alimentos, que altera o Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho e que revoga o Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) m.º 1852/2001 da Comissão.
Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008	Relativo aos aditivos alimentares
Regulamentos (CE) n.º 1334/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008	Relativo aos aromas e a determinados ingredientes alimentares com propriedades aromatizantes utilizados nos e sobre os géneros alimentícios e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1601/91 do Conselho, os Regulamentos (CE) n.º 2232/96 e (CE) n.º 110/2008 e a Diretiva 2000/13/CE.

## 2.2. Notificação de comercialização à DGAV

Antes de serem colocados no mercado nacional, os SA têm obrigatoriamente de ser notificados à DGAV, sendo este processo da responsabilidade do operador económico (fabricante, mandatário, importador ou distribuidor). A cada produto/apresentação corresponde uma notificação por *e-mail*, para o endereço de correio eletrónico: [SuplementosDSNA@dgav.pt](mailto:SuplementosDSNA@dgav.pt), que

implica o envio do designado “*Dossier* de Notificação”, constituído pelos seguintes documentos<sup>[13]</sup>:

- **Tabela de notificação** (*template* disponível na página eletrónica da DGAV, *link*: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2023/05/TABELA-NOTIFICACAO-PT-v.2023-05-05-1.xlsx>) – composta por duas folhas, uma com informações relativas ao **fabrico e comercialização** (p.ex. nome, morada e contato do notificante; nome, morada, contato e número de identificação fiscal (NIF) do distribuidor, fabricante e importador, se aplicável; número de registo no SIPACE – Sistema de Informação do Plano de Aprovação e Controlo dos Estabelecimentos), e outra direcionada para o **produto** (p. ex. nome, apresentação, ingredientes, alegações nutricionais e de saúde). Contempla ainda informação suplementar alusiva a vitaminas, minerais e outros ingredientes, bem como instruções de preenchimento;
- **Cópia do rótulo** – deve ser enviada cópia, em PDF, da cartonagem ou no caso de existir apenas um rótulo colado num frasco, devem ser enviadas cópias de imagens do frasco que evidenciem de forma clara, toda a informação contida na embalagem. Para produtos importados, o operador deve enviar cópia da cartonagem original e da etiqueta sobreposta, com as menções obrigatórias em português;
- **Folheto de informação ao consumidor** – caso exista, deve também ser remetida cópia em PDF.

No seguimento, é gerada uma resposta automática que confirma a receção do *e-mail*, e constitui prova de que o processo para aquele produto foi iniciado; porém, não prova o cumprimento dos requisitos da legislação aplicável. De facto, não existe avaliação do produto ou validação da rotulagem, sendo o controlo efetuado posteriormente, a qualquer momento, por amostragem. Ou seja, a inexistência de resposta no prazo máximo de 60 dias a contar da receção da notificação, indica que a submissão do processo foi aceite, não significando que a DGAV declare ou ateste que o produto notificado está conforme a regulamentação em vigor.<sup>[9,13]</sup>

Em caso de notificação omissa ou sempre que, no decurso da análise por parte da autoridade competente, se verifique serem necessárias informações complementares, pode ser solicitado ao notificante para, num prazo de 15 dias, anexar a informação em falta, ficando suspenso o prazo anteriormente previsto.<sup>[9]</sup> Alterações relativas à composição, fabrico, distribuição, colocação no mercado ou rotulagem de um SA, devem ser comunicadas à DGAV no prazo de 10 dias úteis após a sua ocorrência. Para além disso, sempre que necessário a DGAV pode solicitar aos operadores, que apresentem estudos de qualidade e segurança dos SA, realizados por entidades com reconhecida competência técnica nestas áreas, que não tenham quaisquer interesses diretos ou indiretos no âmbito da sua produção, transformação, importação, exportação e comercialização.<sup>[1]</sup>

Em suma, a partir do momento que o operador notifica o SA, pode colocá-lo de imediato no mercado, sendo sempre da sua responsabilidade a garantia do cumprimento dos requisitos legais, nomeadamente em termos de segurança e qualidade dos produtos. De referir que não é cobrada qualquer taxa pela notificação.<sup>[13]</sup>

### **2.3. Colocação no mercado de um suplemento alimentar à venda noutro Estado-Membro, por Reconhecimento Mútuo**

O Regulamento (UE) n.º 2019/515, relativo ao Reconhecimento Mútuo, estabelece procedimentos para a aplicação de determinadas regras técnicas nacionais a produtos legalmente comercializados noutro EM, tendo como objetivo facilitar as trocas intracomunitárias. De acordo com este diploma, um EM não pode proibir a venda, no seu território, de produtos que são legalmente comercializados noutro EM, mesmo que tenham sido fabricados de acordo com outras regras técnicas. Contudo, o diploma só se aplica quando não existe legislação harmonizada, ou quando a legislação está parcialmente harmonizada, como acontece para os SA.<sup>[14]</sup>

Quando um operador coloca um SA pela primeira vez no mercado comunitário, não pode invocar o Reconhecimento Mútuo e tem de cumprir as todas regras aplicáveis nesse EM. De igual modo, não se aplica a consumidores individuais ou qualquer outra entidade que não seja um operador económico. De notar que, a colocação de um SA no mercado português, seja ou não ao abrigo do Reconhecimento Mútuo, não dispensa uma notificação à DGAV de acordo com o procedimento instituído. No caso particular dos produtos-fronteira, a determinação do seu enquadramento não se baseia numa regra técnica, mas numa avaliação individual, pelo que o Regulamento de Reconhecimento Mútuo não se aplica.<sup>[14]</sup>

Em suma, face a um impedimento à colocação de um SA no mercado de um EM, o regulamento acima mencionado prevê a possibilidade dos operadores apresentarem uma “declaração de reconhecimento mútuo” a fim de demonstrarem que os seus produtos estão legalmente comercializados no seu país. Na eventualidade de o reconhecimento ser negado, sugere-se o recurso à rede SOLVIT, um sistema informal e gratuito de resolução de problemas, estabelecido pela Comissão Europeia em 2002.

### **2.4. Ingredientes**

#### **2.4.1. Ingredientes autorizados e proibidos**

As vitaminas e minerais, nas suas respetivas formas, que podem ser incorporadas em SA vêm discriminados no Regulamento (CE) n.º 1170/2009 e na Diretiva 2002/46/CE. Outras substâncias como plantas, aminoácidos e ácidos gordos essenciais, têm de cumprir os requisitos

constantes no Regulamento (UE) 2015/2283, relativo a novos alimentos e ingredientes alimentares, ou seja, têm de comprovadamente deter histórico de consumo alimentar significativo, na UE, anterior a 15 de maio de 1997. É então da responsabilidade do operador económico, garantir que não há impedimentos à circulação de determinado SA na UE, atribuindo especial atenção a novos alimentos/ingredientes alimentares.<sup>[15]</sup>

O Regulamento (CE) n.º 1925/2006, relativo à adição de vitaminas, minerais e outras substâncias aos alimentos, estabelece no seu anexo III substâncias cuja utilização é proibida, está sujeita a restrições ou controlo comunitário. Atualmente, está proibida a utilização das seguintes substâncias:

- Folhas de éfedra e respetivas preparações à base de espécies do género *Ephedra* (Regulamento (UE) n.º 2015/403);
- Casca de pau-de-cabinda e respetivas preparações à base de pau-de-cabinda [*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) Pierre ex Beille] (Regulamento (UE) 2019/650);
- Aloe-emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; emodina e todas as preparações em que esta substância esteja presente; preparações à base da folha de espécies de *Aloe* que contenham derivados de hidroxiantracenos; dantrona e todas as preparações em que esta substância esteja presente (Regulamento (UE) 2021/468).

Dada a ausência de dados adequados relativos à toxicidade, não é possível estabelecer uma dose diária de folhas de éfedra e suas preparações, que não dê origem a preocupações em termos de saúde humana. No entanto, chegou-se à conclusão que a exposição aos alcaloides totais de éfedra ou à efedrina nos alimentos, essencialmente nos SA, poderia conduzir a efeitos adversos graves, nomeadamente ao nível do sistema cardiovascular e sistema nervoso central (p.ex. hipertensão e acidente vascular cerebral). Assim, as folhas de éfedra e respetivas preparações devem ser incluídas no anexo III, parte A (substâncias proibidas), do Regulamento (CE) n.º 1925/2006.

Relativamente ao pau-de-cabinda, atendendo a que as partes interessadas não apresentaram, no prazo referido no artigo 5º, n.º 2, do Regulamento de Execução (UE) n.º 307/2012, quaisquer dados científicos à EFSA no que respeita à sua segurança, a utilização de pau-de-cabinda e suas preparações nos alimentos é proibida. Também a utilização de aloé-emodina, emodina, dantrona e extratos de aloé contendo derivados de hidroxiantracenos é proibida, uma vez que está associada a graves efeitos nocivos para a saúde, não sendo possível fixar uma dose diária de hidroxiantracenos que não suscite preocupações em termos de saúde humana.

## **2.4.2. Novos alimentos**

Os novos alimentos constituem alimentos ou ingredientes alimentares que não tenham sido consumidos de forma significativa, na UE, até 15 maio de 1997, ano em que passaram a vigorar as primeiras disposições nesta área, sob a forma do Regulamento (CE) n.º 258/97, entretanto revogado. O diploma relativo a novos alimentos, Regulamento (UE) n.º 2015/2283, foi adotado a 25 de novembro de 2015, e as suas regras estão plenamente aplicáveis desde 1 de janeiro de 2018.<sup>[16,17]</sup>

Falamos de uma grande diversidade de produtos particularmente, alimentos inovadores, alimentos produzidos a partir de novas tecnologias e processos de produção, bem como alimentos tradicionalmente consumidos fora da UE, isto é, consumidos durante pelo menos 25 anos, como parte do regime alimentar habitual de um número significativo de pessoas. São exemplos de novos alimentos<sup>[16,17]</sup>:

- Sementes de chia – produto agrícola de países terceiros;
- Proteína de colza – extrato de alimentos existente;
- Pão tratado com ultravioleta (UV), com o objetivo de aumentar o teor de vitamina D – nova técnica de produção alimentar;
- Óleo rico em DHA (ácido docosa-hexaenóico) produzido a partir de microalgas – nova fonte de nutrientes.

Somente podem ser colocados no mercado produtos autorizados e que integrem a lista da União, estabelecida pelo Regulamento (UE) 2017/2470, que inclui o nome, condições de utilização, rotulagem e outros requisitos, bem como eventuais especificações relativas aos alimentos. Neste âmbito, o operador alimentar deve apresentar um pedido à Comissão Europeia, com recurso à plataforma *e-submission* (*link*: <https://webgate.ec.europa.eu/esfc/>). Este terá de ser elaborado em conformidade com o Regulamento de Execução (UE) 2017/2469 ou o Regulamento de Execução (UE) 2017/2468, consoante o caso.<sup>[17]</sup>

### **2.4.2.1. Canabidiol**

O Canabidiol (CBD), é um dos diversos canabinoides que podem ser obtidos de plantas de *Cannabis sativa* L., podendo também ser sintetizado quimicamente. A Comissão Europeia qualifica-o como novo alimento, no âmbito do Regulamento (EU) 2015/2283, dada a inexistente evidência do seu consumo alimentar significativo, na UE, antes de maio de 1997.<sup>[18]</sup>

Na sequência da apresentação de vários pedidos ao abrigo dessa regulamentação, a Comissão solicitou à EFSA que emitisse o seu parecer relativamente à segurança no consumo de CBD. Até ao momento, não existem dados suficientes sobre o efeito do CBD no fígado, trato

gastrointestinal, sistema endócrino, sistema nervoso e bem-estar psicológico das pessoas. Estudos efetuados em animais revelaram efeitos adversos significativos, especialmente relacionados à reprodução, pelo que importa determinar se estes também se verificam nos seres humanos. Assim, visto que os processos de avaliação não estão concluídos e conseqüentemente, o CBD não integra a Lista da União dos novos alimentos autorizados, produtos com CBD não podem ser colocados no mercado como suplementos.<sup>[18]</sup>

Em suma, apenas podem ser introduzidos no mercado géneros alimentícios que, contendo ingredientes provenientes da planta *Cannabis sativa* L., tenham sido obtidos exclusivamente das sementes, do óleo das sementes ou da farinha proveniente das sementes. Ou seja, o óleo de cânabis pode ser comercializado desde que obtido exclusivamente por pressão a frio, a partir das sementes. Em todo o caso, o conteúdo de tetrahydrocannabinol (THC) terá que ser menor que 0,2% na planta.<sup>[19]</sup>

Apesar de amplamente publicitados e comercializados em quantidades crescentes, todos os óleos de CBD e SA contendo CBD, disponíveis na UE, violam atualmente a legislação alimentar. Este é um exemplo de que a ilegalidade não é impedimento para os produtores, uma vez que alimentos com CBD podem estar prontamente disponíveis em jurisdições onde são ilegais, dada a aplicação negligente da lei.<sup>[20]</sup>

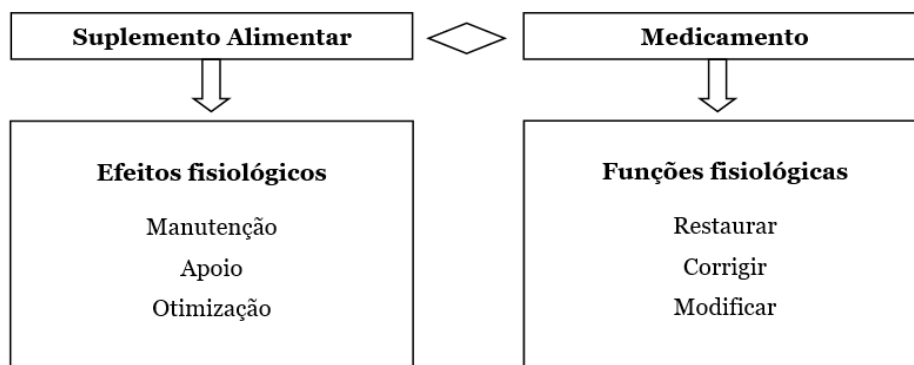
## **2.5. Produtos-Fronteira**

Um SA pode conter um ingrediente que seja, simultaneamente, substância ativa de um medicamento autorizado. No entanto, ao contrário do que acontece com os medicamentos, os suplementos devem ter um efeito benéfico, não podendo evidenciar atividade terapêutica (Figura 1). Desta forma, cabe ao operador económico verificar se os ingredientes do produto que pretende colocar no mercado correspondem aos requisitos de SA ou de medicamentos.<sup>[21]</sup>

Neste âmbito, surgem os designados produtos-fronteira que, por se tratarem de matéria não harmonizada, necessitam de uma análise individual em torno de determinadas características, como teor de substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, apresentação, alegações, etc. À semelhança do procedimento instituído em vários EM, em caso de dúvida aquando do enquadramento de um dado produto, deve ser consultada a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).<sup>[21]</sup>

Tendo em conta a dificuldade de enquadramento de produtos fronteira entre SA e medicamentos, o Conselho da Europa emite em 2008 um documento que aborda esta questão segundo o princípio da homeostasia, especialmente relevante para produtos botânicos. Este pretende funcionar como guia para facilitar a classificação de um dado produto, tendo por base a sua utilização prevista e a natureza do efeito (parâmetros associados na maioria dos casos, à

dosagem dos princípios ativos). Enquanto os SA têm por objetivo manter, apoiar ou otimizar processos fisiológicos normais, os medicamentos destinam-se a restaurar, corrigir ou modificar determinadas funções fisiológicas. Cabe ao fabricante de um produto ou à empresa que o pretende colocar no mercado, provar com as ferramentas disponíveis (literatura ou estudos), que o seu produto está de acordo com o modelo de homeostasia nos critérios acima mencionados, agindo dentro de limites fisiológicos considerados normais. [21,22]



**Figura 1** - Diferenças entre SA e medicamentos [23,24]

## 2.6. Informação ao Consumidor – Rotulagem

A rotulagem dos SA obedece aos requisitos da legislação específica (Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho) e geral (Regulamento (UE) n.º 1169/2011, relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios), nos aspetos que lhe são aplicáveis. A DGAV disponibiliza no seu portal uma *checklist* de rotulagem (*link*: [https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/01/ANEXO-1-CHECKLIST-ROTULAGEM\\_-2019-12-06.xlsx](https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/01/ANEXO-1-CHECKLIST-ROTULAGEM_-2019-12-06.xlsx)), que pretende auxiliar os operadores na correta elaboração do rótulo, facilitando o cumprimento da legislação em vigor.[25]

A informação sobre os géneros alimentícios deve ser exata, clara e facilmente compreensível, não induzindo o consumidor em erro, em especial [26]:

- No que respeita às suas características nomeadamente, em termos de natureza, identidade, propriedades, composição, quantidade, durabilidade, país de origem ou local de proveniência, método de fabrico ou de produção;
- Atribuindo-lhe efeitos/propriedades que não detenha;
- Sugerindo que possui características especiais, relativamente a similares com as mesmas características, especificando a existência ou inexistência de determinados ingredientes e/ou nutrientes;
- Sugerindo ao consumidor por meio da aparência, descrição ou imagens, a presença de determinado género alimentício ou ingrediente, quando na realidade um componente

natural/ingrediente, normalmente utilizado nesse produto, foi substituído por um componente diferente.

Existem menções obrigatórias de rotulagem, que devem estar redigidas em português e constar da embalagem exterior, não podendo ser substituídas por informações contidas no interior da embalagem. Incluem a denominação do género alimentício “Suplemento Alimentar”; a lista de ingredientes; a indicação de ingredientes ou auxiliares tecnológicos que provocam alergias ou intolerâncias; a quantidade de determinados ingredientes ou categorias de ingredientes; quantidade líquida; data de durabilidade mínima ou data-limite de consumo; condições especiais de conservação e/ou utilização; instruções de utilização; a designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à natureza desses nutrientes ou substâncias; a toma diária recomendada; a quantidade de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico presentes no produto; o país de origem ou local de proveniência; o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do setor alimentar responsável, e o lote. Adicionalmente, devem ser incluídas algumas menções de precaução, tais como [9,26,27]:

- Os SA não substituem uma alimentação equilibrada e variada;
- A toma diária não deve ser excedida;
- Guardar fora do alcance das crianças.

Não existe impedimento em incluir um folheto com informação ao consumidor no interior da embalagem, desde que a informação nele contida obedeça aos requisitos legais, especialmente em matéria de alegações de saúde. Por uma questão de segurança e considerando a rastreabilidade dos produtos, o *blister* ou a dose individualizada devem conter, pelo menos, o nome do produto, a data de durabilidade mínima e a identificação do lote.[25]

Para indicar a presença de plantas na lista de ingredientes do rótulo de um suplemento, deve usar-se sempre o seu nome científico, em latim, por forma a prestar a melhor informação ao consumidor e permitir um controlo mais eficaz por parte das autoridades. Complementarmente, poderá ser indicado um outro nome pelo qual a planta seja conhecida em Portugal (nome comum/vulgar).[25]

### **2.6.1. Data de Durabilidade Mínima**

A Data de Durabilidade Mínima (DDM) aplica-se a produtos não perecíveis e constitui uma garantia do operador, em conforme o SA mantém as qualidades organoléticas desde que consumido até esse limite de tempo, estabelecido para a embalagem fechada e conservada nas condições definidas. Não é obrigatório indicar a durabilidade após abertura, ainda que fosse oportuno especialmente para SA na forma líquida, armazenados em embalagens multidose.[25]

## **2.6.2. Alegações Nutricionais e de Saúde**

Apesar do Regulamento n.º 1924/2006, relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos, obrigar à rotulagem nutricional sempre que existam alegações nutricionais, os SA estão excluídos dessa obrigatoriedade. Tal acontece, porque as informações nutricionais (quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas) que devem ser assinaladas no rótulo, nos termos do Decreto-Lei n.º 118/2015, se referem à toma diária recomendada pelo fabricante.<sup>[25]</sup>

O Regulamento (UE) n.º 432/2012, estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas, relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças. A avaliação em torno das alegações de saúde referentes a plantas, encontra-se suspensa, sendo possível mantê-las, desde que obedeçam a um conjunto de condições, nomeadamente <sup>[25]</sup>:

- Não se referirem à saúde e desenvolvimento das crianças, ou à redução do risco de uma doença;
- Terem sido submetidas à EFSA em tempo oportuno (antes de 2009), e não terem sido rejeitadas;
- Estarem já a ser utilizadas aquando da submissão referida no parágrafo anterior.

De referir que a Comissão Europeia e os EM têm sempre de propor e publicar um regulamento que autorize ou rejeite, as alegações objeto de parecer da EFSA. Os produtos comercializados como SA não podem alegar propriedades terapêuticas. Para além disso, não são permitidas alegações que sugiram que a saúde pode ser afetada, pelo facto de não se consumir determinado género alimentício; façam referência ao ritmo/quantificação da perda de peso, ou a recomendações de profissionais de saúde e associações não previstas no artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 1924/2006. <sup>[25,28]</sup>

## **2.7. Consumo de Suplementos Alimentares: Notificação de reações adversas**

A recolha e sistematização de eventuais reações adversas relacionadas com o consumo de SA, é da maior importância a nível da segurança alimentar e, por consequência, da saúde pública. Para o efeito, a DGAV disponibiliza no seu portal um formulário (*link: [https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/reacoes\\_adversas\\_2019-12-12.doc](https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/03/reacoes_adversas_2019-12-12.doc)*) destinado à notificação de reações adversas, que deverá ser preenchido e remetido preferencialmente para o endereço de correio eletrónico da Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação da DGAV: [dsna@dgav.pt](mailto:dsna@dgav.pt).

### 3. Plantas medicinais

Apesar de o stress ser uma resposta natural do corpo, induzida por fatores de natureza física (p. ex. fome, sede, infeção) e/ou psicológica (em casos de ameaça, ansiedade ou preocupação); o stress crónico, de longo termo, acompanhado de uma libertação de cortisol (hormona vital) desequilibrada, pode propiciar distúrbios de sono, concentração e memória, e ainda ser facilitador do aparecimento de doenças principalmente, cardiovasculares e neoplasias. Assim, é fundamental controlar o stress, acalmar a mente, trabalhar a respiração e otimizar o sono, no seio das vidas aceleradas que vivemos.

Também a alimentação assume uma parte crítica da saúde e desenvolvimento. A crescente oferta de produtos alimentares processados, artificiais e aditivos, tem contribuído significativamente para a sobrecarga do fígado enquanto órgão vital, e desregulação do intestino, comprometendo o funcionamento da importante microbiota que nos ajuda a combater doenças, incluindo infeções. Mais de dois terços da nossa imunidade está no intestino. O fígado, o maior órgão interno do corpo, ao qual têm sido atribuídas centenas de funções diferentes, desempenha primariamente o papel de “porteiro” de segurança, impedindo que substâncias indesejadas entrem na nossa corrente sanguínea. De facto, a circulação sanguínea percorre previamente o fígado, para que os nutrientes possam ser metabolizados e as toxinas neutralizadas. Desta forma, não é surpreendente que aquilo que comamos possa e tenha de facto um papel crucial na saúde e doença hepática.

Afinal, quaisquer que tenham sido os genes que herdámos dos nossos pais, o que comemos pode efetivamente afetar a influência que os genes têm sobre a nossa saúde (epigenética). Nesse sentido, existem hoje várias formas de suplementação alimentar natural que, aliadas a mudanças no estilo de vida, constituem uma abordagem cada vez mais procurada, na prevenção e auxílio do tratamento dos principais problemas de saúde quotidianos, que nos afetam ao longo da vida.

Os principais ingredientes bioativos das plantas medicinais, os compostos fitoquímicos, constituem metabolitos secundários produzidos por estas, no sentido de as proteger contra *stresses* bióticos e abióticos nomeadamente, organismos vivos (microrganismos, insetos e plantas invasoras) e determinadas condições ambientais (água, luz, temperatura, poluentes, nutrientes, metais pesados, salinidade, etc), respetivamente. O interesse na aplicação de plantas medicinais, por exemplo, enquanto componente de formulações de SA, terá necessariamente que ver com os elevados teores de alguns ingredientes bioativos, identificados pela investigação farmacêutica, nutricional e biomédica. Neste âmbito, há que ter em conta os requisitos de identidade, segurança e regulamentação, bem como a sua eficácia.

Por tudo isto, no presente trabalho de investigação, optámos por trabalhar com SA à base de três plantas medicinais particularmente, *Passiflora incarnata* L., *Silybum marianum* e

*Arctostaphylos uva-ursi*, tendo em conta a sua disponibilidade no mercado, relevância em termos de consumo, e grau de documentação das espécies e suas propriedades medicinais. Nos subcapítulos seguintes, tratamos as suas características individualmente.

### 3.1. Passiflora (Passiflora incarnata L.)

*Passiflora incarnata* L. (Figura 2), vulgarmente conhecida por flor-da-paixão, maracujá, maracujá-rosado, martírios ou granadilha-purpúrea, é uma espécie botânica originária da América Tropical. O género *Passiflora* é o mais representativo da família *Passifloraceae*, com cerca de 520 espécies de plantas dicotiledóneas (com flor), sendo a *Passiflora incarnata* das espécies mais bem documentadas, em termos de propriedades medicinais.<sup>[29,30,31]</sup>

Esta trepadeira provida de gavinhas, com folhas recortadas e persistentes, deve o seu nome às enormes e maravilhosas flores, cujas diversas peças fazem lembrar os instrumentos da Paixão de Cristo. O seu fruto ovoide contém uma polpa comestível levemente viscosa, refrescante e rica em vitamina C.<sup>[29,32]</sup>



**Figura 2** - *Passiflora incarnata* L. <sup>[33-35]</sup>

#### 3.1.1. Uso tradicional

Os povos nativos das Américas, utilizavam a passiflora como sedativo. Em meados do século XVI, exploradores espanhóis tomavam conhecimento da planta na América do Sul, tendo sido trazida para a Europa, onde se tornou amplamente cultivada e foi introduzida na medicina popular europeia.<sup>[35]</sup> Em 1867, os estudos do médico e investigador americano L. Phares, demonstravam o seu potencial interesse para a medicina como sedativo e antiespasmódico.<sup>[36]</sup>

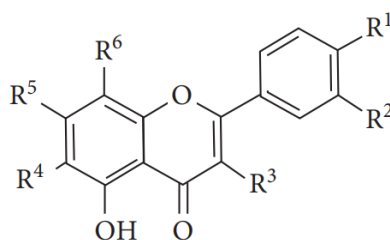
A utilização tradicional da planta medicinal *Passiflora incarnata* L., sob a forma de pó, chá ou extratos de etanol, no alívio de sintomas ligeiros de *stress* mental e como auxiliar do sono, tem sido continuamente documentada por manuais reconhecidos.<sup>[37]</sup> Adicionalmente, existem estudos que evidenciam uma utilização histórica no tratamento de convulsões e histeria.<sup>[39,40]</sup> É

frequentemente utilizada em combinação com outras substâncias sedativas à base de plantas (p.ex. raiz de *Valeriana officinalis* L. e folha de *Melissa officinalis* L.).<sup>[37]</sup>

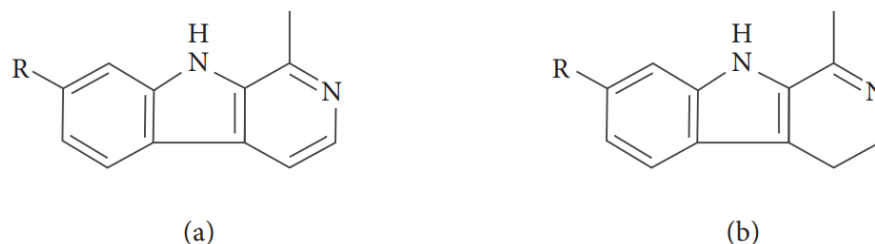
### 3.1.2. Composição química

Os principais constituintes de *Passiflora incarnata* L. são os seguintes<sup>[30,38]</sup>:

- **Flavonóides (cerca de 2,5%)** (Figura 3), maioritariamente C-glicósidos de apigenina (R<sub>2</sub> = H) e luteolina (R<sub>2</sub> = OH), incluindo Isovitexina, isoorientina e os seus 2''-β-D glucósidos, schaftosido, isoschaftosido, vicenina-2 e swertisina, com variações consideráveis em termos de composição qualitativa e quantitativa consoante a planta;
- **Maltol (3-hidroxi-2-metil-4-pirona) (0,05%)**;
- **Óleo essencial** em quantidades vestigiais, compreendendo mais de 150 componentes;
- **Ginocardina** (glicosídeo cianogénico);
- **Alcalóides β-carbolínicos** (harmano, harmol, harmalol) (Figura 4), indetetáveis na maioria dos materiais comerciais;
- **Derivado de benzoflavona tri-substituída.**



Flavonóides	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
Vitexina	OH	H	H	H	OH	Glucose
Isovitexina	OH	H	H	Glucose	OH	H
Schaftosido	OH	H	H	Glucose	OH	Arabinose
Isoschaftosido	OH	H	H	Arabinose	OH	Glucose
Orientina	OH	OH	H	H	OH	Glucose
Isoorientina	OH	OH	H	Glucose	OH	H
Swertisina	OH	H	H	Glucose	OCH <sub>3</sub>	H
Apigenina	OH	H	H	H	OH	H
Luteolina	OH	OH	H	H	OH	H
Quercetina	OH	OH	OH	H	OH	H
Kaempferol	H	OH	OH	H	OH	H
Crisina	H	H	H	H	OH	H



**Figura 3** - Flavonóides presentes na *Passiflora incarnata*, adaptado de Lyca R da Fonseca et al.<sup>[31]</sup>

Alcalóides			
(a)	R	(b)	R
Harmina	OCH <sub>3</sub>	Harmalina	OCH <sub>3</sub>
Harmol	OH	Harmalol	OH
Harmano	H		

**Figura 4** - Alcalóides presentes na *Passiflora incarnata* L., adaptado de Lyca R da Fonseca et al.<sup>[31]</sup>

### 3.1.3. Propriedades medicinais

Para fins medicinais, são utilizadas as partes aéreas secas e fragmentadas da planta, podendo conter flores e/ou frutos, sendo que as preparações devem conter no mínimo 1,5% de flavonóides totais, expressos em vitexina (M (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>) = 432,4 g/mol). O extrato seco de *Passiflora incarnata* L. é preparado com etanol (40% - 90% V/V), metanol (60% V/V) ou acetona (40% V/V), e deve conter no mínimo 2,0% de flavonóides, expressos em vitexina.<sup>[30,31,38]</sup>

Atualmente, a *Passiflora* é promovida enquanto SA para estados de ansiedade e distúrbios do sono, bem como para dores, problemas relacionados com a frequência cardíaca, sintomas da menopausa, e perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA). É ainda aplicada em queimaduras da pele e no tratamento de hemorróidas.<sup>[35][39][40][41]</sup> Sabe-se que as propriedades ansiolíticas da passiflora estão relacionadas com o facto de alguns flavonóides (p. ex. vitexina e crisina) se ligarem aos recetores das benzodiazepinas e atuarem como agonistas da atividade GABA (ácido gama-aminobutírico), especialmente nos recetores GABA de tipo A.<sup>[43,44]</sup>

Uma revisão de 2018, acerca da utilização de plantas medicinais no tratamento de condições psiquiátricas, referiu que estavam disponíveis evidências científicas que apoiavam a utilização da passiflora, no alívio de perturbações de ansiedade.<sup>[44]</sup> No entanto, são necessários estudos científicos mais rigorosos, para tirar conclusões definitivas sobre a eficácia da planta neste âmbito. Por outro lado, não existem provas suficientes que permitam afirmar que a *Passiflora* é

útil noutras condições de saúde nomeadamente, PHDA, problemas cardíacos, *stress*, menopausa, dores, queimaduras ou hemorróidas.<sup>[36,40]</sup>

### 3.1.4. Reações adversas, contraindicações e precauções de utilização

Na ausência de dados suficientes relacionados com a segurança, a sua utilização não é recomendada a grávidas, lactantes e crianças com menos de 12 anos. Apesar de não existirem dados que permitam recomendar um limite específico de duração de utilização, o utente deve consultar um médico ou profissional de saúde qualificado, se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas durante a utilização do produto.<sup>[36,38,46,47]</sup>

Está contraindicada nos casos de hipersensibilidade à substância ativa. De uma forma geral, a passiflora é considerada segura e não tóxica quando utilizada em pequenas doses e durante um intervalo curto de tempo, ainda assim reações adversas raras podem incluir: sonolência, confusão e movimentos descoordenados (ataxia). Neste sentido, os consumidores não devem conduzir ou operar máquinas.<sup>[36,38,47]</sup>

Embora não existam dados clínicos disponíveis referentes a interações da *Passiflora incarnata*, enquanto ingrediente único, com sedativos sintéticos (p.ex. benzodiazepinas), não se recomenda a utilização concomitante. De qualquer forma, sempre que é introduzido um novo medicamento/suplemento, deve ser consultado um profissional de saúde qualificado acerca das potenciais interações e tratamentos disponíveis para um determinado diagnóstico.<sup>[38,44]</sup>

### 3.2. Cardo mariano (*Silybum marianum*)

*Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Figura 5), vulgarmente conhecido como cardo-mariano, cardo-leiteiro ou cardo-de-Santa-Maria é uma planta medicinal, anual ou bienal, originária das regiões mediterrâneas e pertencente à família *Asteraceae/Compositae*. Pode hoje ser encontrada por todo o mundo, sendo frequentemente considerada uma planta espontânea. <sup>[47]</sup>



**Figura 5** - *Silybum marianum* <sup>[48]</sup>

Morfologicamente, caracteriza-se por ser uma planta robusta, de 0,30 a 1,50 metros de altura; com folhas grandes, brilhantes, verdes com manchas brancas ao longo das nervuras, e margens

onduladas orladas de espinhos e cílios; as flores cor de púrpura-violácea (julho-agosto) são tubulosas e dispostas em capítulos hemisféricos solitários, com brácteas coriáceas terminadas em espinho; o aquénio é preto, brilhante ou matizado de amarelo, encimado por um papilho de pêlos denticulados; e a raiz aprumada e grossa. Segundo uma lenda que remonta à Idade Média, os veios brancos que assinalam as folhas junto das nervuras, são vestígios de gotas de leite caídas do seio de Maria quando ocultava Jesus das perseguições de Herodes. [32,50]

### 3.2.1. Uso tradicional

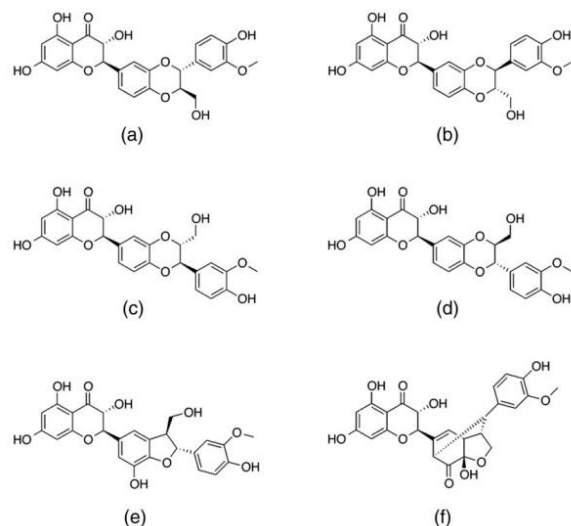
O cardo mariano tem sido reconhecido ao longo dos tempos pelo seu valor alimentar, sendo os seus caules jovens e rebentos, tradicionalmente consumidos em vários países. Inclusivamente as folhas frescas, sem espinhos, eram utilizadas como vegetal fresco em saladas. Em termos medicinais, tem sido utilizado pelos seus efeitos benéficos ao nível do fígado e vesícula biliar, nomeadamente contra substâncias tóxicas (p.ex. veneno, álcool). [32,51]

### 3.2.2. Composição química

Os principais constituintes de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, são os seguintes [52,53]:

- **Flavonolignanos (1.3-3%)** (Figura 6) – fenóis naturais compostos por uma parte de flavonóides e uma parte de fenilpropano: silibinina e isosilibinina (A e B), silicristina e silidianina;
- **Flavonóides – flavonas:** apigenina, crisoeriol e eriodictiol; e **flavonóis** (hidroxiflavonas): taxifolina (diidroquercetina), quercetina, dihidrocaempferol (aromadendrina) e kaempferol;
- **Ácidos gordos (20-30%):** ácido linoleico (35-55%) e oleico (24-30%), juntamente com palmítico (8-12%), linolénico (3-7%), beénico (3-9%) e outros;
- **Fitoesteróis (0.2-0.6%):**  $\beta$ -sitosterol;

No fruto desta planta, de entre os vários fitoquímicos presentes, destacam-se os compostos fenólicos nomeadamente, um complexo protetor hepático designado silimarina, uma mistura de flavolignanos composta por 4 isómeros: silibinina/silibina (50-60%), silicristina (~20%), silidianina (~10%) e isosilibinina (~5%). [53,54]



**Figura 6** - Estruturas químicas dos principais constituintes bioativos da silimarina nomeadamente, (a) silibinina A, (b) silibinina B, (c) isosilibinina A, (d) isosilibinina B, (e) silicristina e (f) silidianina

Por sua vez, a silibinina e a isosilibinina são misturas de dois diastereómeros (numa proporção aproximadamente equimolar), silibinina A e B e isosilibinina A e B, respetivamente.<sup>[54]</sup> No fígado, este complexo sofre biotransformação de fase I e II, associada a reações de conjugação com formação de derivados de glicuronídeo.<sup>[52]</sup>

### 3.2.3. Propriedades medicinais

Segundo a Farmacopeia Europeia (Ph.Eur. 9<sup>a</sup> Edição; Ref. 01/2014:1860), o fruto maduro (desprovido do pappus/papilho – tufo de pêlos ou sedas que coroa cada um dos frutos) de *Silybum marianum* L. Gaertn., deve conter um teor mínimo de 1,5% de silimarina, expressa em silibinina ( $M(C_{25}H_{22}O_{10}) = 482,4$  g/mol).<sup>[52-55]</sup>

Ao nível hepático tem evidenciado a capacidade para exercer uma função <sup>[52-54]</sup>:

- **Antioxidante** – prevenindo a formação de radicais livres por meio da inibição de espécies reativas de oxigénio (ROS); promovendo a quelação iónica (Fe e Cu) no intestino e a síntese de moléculas protetoras, como por exemplo proteínas de choque térmico, tioredoxina e sirtuínas; ativando enzimas antioxidantes e vias não enzimáticas, tais como a superóxido dismutase (SOD) e o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), respetivamente;

- **Antifibrótica** – inibindo a conversão de células estreladas hepáticas em miofibroblastos;
- **Regenerativa** – promovendo a reparação de hepatócitos danificados e restauração das suas funções metabólicas, graças ao efeito estimulante da silibina na formação de ribossomas, que por conseguinte acelera a síntese proteica;
- **Colerética** – estimulando o fluxo da vesícula biliar;
- **Anti-inflamatória e imunomoduladora** – suprimindo a libertação de citocinas, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e moléculas de adesão celular (E-seletina), o fator nuclear kappa B (NF-kB), leucotrienos, biossíntese de óxido nítrico e funcionamento dos linfócitos T.
- **Hepatoprotetora** – através de uma ação reguladora sobre a permeabilidade celular e estabilidade da membrana contra a lesão por xenobióticos. Para além disso, a silimarina pode prevenir a absorção de toxinas nos hepatócitos ocupando locais de ligação, bem como inibir várias proteínas de transporte presentes membrana celular.

De referir que as preparações contendo *Silybum marianum*, apenas devem utilizadas no apoio da função hepática, quando tenham sido excluídas por um médico condições sérias.<sup>[51]</sup>

### 3.2.4. Reações adversas, contraindicações e precauções de utilização

Na ausência de dados suficientes relacionados com a segurança, a sua utilização não é recomendada a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, grávidas e lactantes. Tal como acontece com todas as plantas que estimulam a função da vesícula biliar, o cardo mariano não deve ser utilizado em utentes com obstrução do ducto biliar. Em termos de advertências e precauções especiais de utilização, caso se verifique icterícia ou uma mudança na cor da urina ou fezes, o médico deve ser consultado de imediato. A única contraindicação está relacionada com a hipersensibilidade à substância ativa, bem como a plantas pertencentes à família *Asteraceae*.<sup>[51]</sup>

Apesar da incidência de reações adversas ser baixa, podem suceder efeitos ligeiros ao nível do trato gastrointestinal, nomeadamente: diarreia, dor ou desconforto abdominal, xerostomia (boca seca), náuseas, flatulência e dispepsia. Em alguns casos, foram também relatadas reações alérgicas ligeiras da pele (com comichão e erupção cutânea), dores de cabeça e insónia.<sup>[51]</sup>

### 3.3. Uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*)

*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (Figura 7) pertencente à família Ericáceas, é vulgarmente conhecida como uva-ursina, uva-de-urso, buxulo, medronheiro ou ursina. O seu nome em latim significa “uva do urso” e refere-se ao fruto feculento, em forma de bagas vermelhas brilhantes, segundo se supõe muito apreciado pelos ursos. Este subarbusto lenhoso de caules longos (0,15 a 0,30 metros), pode ser encontrado nas florestas e terrenos rochosos das regiões montanhosas do hemisfério norte, nomeadamente no Norte de Portugal. [56][57]

As suas folhas são persistentes, coriáceas, espessas, com pecíolo (parte da folha que suporta a sua parte mais larga) curto e inteiras, enquanto as flores de corola de cor rosada (abril-maio) se caracterizam por serem gomilosas, caducas e levemente dentadas, dispendo-se em cachos densos. A baga globosa, de 4 a 6 mm de diâmetro torna-se vermelha aquando da maturação. [32]



**Figura 7** - *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng [58][59]

#### 3.3.1. Uso tradicional

A uva-ursina é uma planta medicinal tradicionalmente utilizada em quadros de infeções do trato urinário e doenças renais. Mais recentemente, tem sido aplicada como agente natural de branqueamento da pele em cosméticos, e aditivo antioxidante natural pelo elevado teor de compostos fenólicos encontrados nas folhas.[60]

#### 3.3.2. Composição química

A uva-ursina é constituída por vários fitoquímicos, nomeadamente [61]:

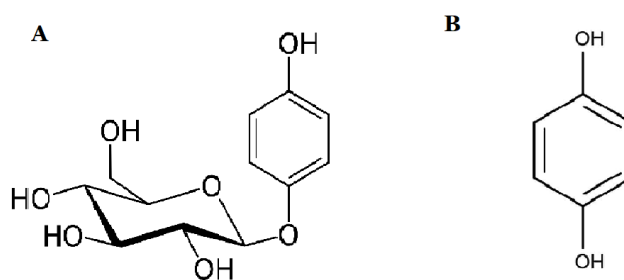
- **Derivados hidroquinónicos** (Figura 8): arbutina (hidroquinona-O-β-D-glucósido) 5-16%, conteúdo que varia consoante a sazonalidade; metilarbutina até 4 %; hidroquinona livre geralmente inferior a 0,3% e metilhidroquinona);

- **Polifenóis (taninos):** 10-20%, galotanino, catequina; derivados de antocianidina incluindo cianidina e delphinidina;
- **Ácidos fenólicos:** aproximadamente 0,25% na forma livre, principalmente ácido gálico, p-cumárico e siríngico, mas também ácido salicílico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido ferúlico, ácido cafeico e ácido litospérmico;
- **Flavonoides:** hiperóxido (0,8-1,5%), quercitrina, isoquercitrina, miricitrina, quercetina, agliconas destes compostos, kaempferol;
- **Triterpenos:** 0,4-0,8%, incluindo ácido ursólico, uvaol,  $\alpha$ - amirina,  $\beta$ -amirina, lupeol;
- Piceósido e outros compostos como a alantoína.

### 3.3.3. Propriedades medicinais

As propriedades antissépticas e diuréticas associadas aos extratos de folha de uva-ursina, podem ser atribuídas aos derivados da hidroquinona, especialmente a arbutina ou arbutósido. Assim, a parte da planta aplicada para fins terapêuticos são as folhas secas, inteiras ou fragmentadas que, segundo a Farmacopeia Portuguesa IX, devem conter no mínimo 7% de arbutina anidra (M (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>) = 272.3 g/mol).<sup>[61]63]</sup>

Após administração oral, a arbutina chega ao intestino praticamente inalterada, onde é convertida por  $\beta$ -glucosidases em hidroquinona (aglicona). Uma vez absorvida, é biotransformada no fígado por conjugação com ácido glucurónico ou ácido sulfúrico, podendo desta forma ser eliminada pelos rins na urina. Aquando de uma infeção bacteriana, os conjugados são hidrolisados por  $\beta$ -glucosidases microbianas em hidroquinona, que vai exercer uma ação antisséptica e adstringente sobre as membranas mucosas urinárias. <sup>[62,64]</sup>



**Figura 8** - Estrutura química da arbutina (A) e da hidroquinona (B)

A manutenção de um ambiente urinário alcalino (pH 8) torna-se relevante, dado que potencia a hidrólise dos conjugados em hidroquinona livre, prolongando desta forma o seu efeito antibacteriano. Neste âmbito, são várias referências que aconselham os utentes a evitar alimentos ácidos (p. ex., frutas e sumos), durante o tratamento com extratos de uva-ursina. A alcalinização da urina por ingestão de bicarbonato de sódio não é necessária considerando a

desconjugação bacteriana eficaz pela *Escherichia coli* – o agente patogénico responsável pela maioria das infeções do sistema urinário.<sup>[61]</sup>

A uva-ursina é uma fonte igualmente importante de taninos e flavonoides cujas propriedades anti-inflamatórias, adstringentes e diuréticas fazem aumentar o volume urinário e a excreção renal da ureia. Assim, é comumente utilizada no tratamento de cistites, prostatites, uretrites, disúria, cálculos renais e da bexiga, estando a sua utilização aprovada pela Comissão Europeia.<sup>[56]</sup>

A medicina tradicional diz que os seus efeitos podem ser melhorados quando combinada com a urze (*Calluna vulgaris*), um outro antisséptico urinário, utilizado em quadros de infeções da bexiga e na prevenção de recidivas.

### **3.3.4. Reações adversas, contraindicações e precauções de utilização**

A administração oral de preparações contendo folha de uva-ursina pode ocasionar náuseas, vômitos e dores de estômago, reações adversas relacionadas com o elevado conteúdo em taninos. Pode também verificar-se uma coloração castanha-esverdeada da urina, devido à oxidação da hidroquinona quando exposta ao ar. A sua utilização prolongada pode causar insuficiência hepática crónica, dada a toxicidade da hidroquinona. Assim, é fundamental que os utentes com sintomas persistentes de infeção urinária, consultem um médico.<sup>[61]</sup>

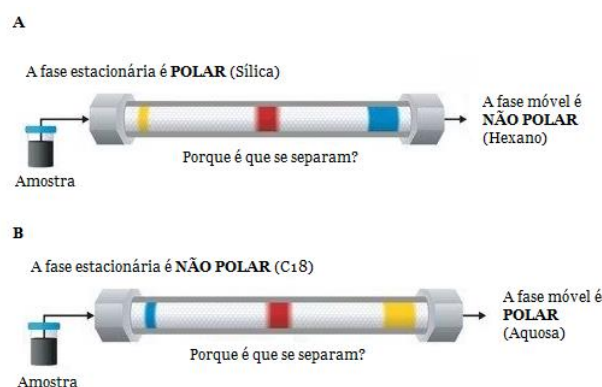
Estão contraindicadas nos casos de doença renal crónica e hipersensibilidade conhecida aos componentes bioativos da planta. A utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos bem como nos homens, não é recomendada devido a preocupações que requerem aconselhamento médico. A segurança durante a gravidez e amamentação não foi estabelecida, pelo que não é recomendada a utilização nestas circunstâncias.<sup>[61]</sup>

## **4. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)**

A cromatografia líquida de alta eficiência ou também designada de alta *performance* (HPLC) é uma técnica analítica muito comum utilizada na separação, identificação e quantificação dos componentes de uma mistura. Constitui uma prática avançada de cromatografia líquida em coluna, que bombeia a alta pressão uma amostra (analito) dissolvida num solvente (fase móvel), através de uma coluna constituída por um material de embalagem imobilizado (fase estacionária). As propriedades da amostra e do solvente, bem como a natureza da fase estacionária, determinam o tempo de retenção dos analitos ou a rapidez com que atravessam a coluna, parâmetro diretamente relacionado com as interações intermoleculares estabelecidas entre as amostras e o material da coluna. De referir que a fase estacionária de octadecil (C<sub>18</sub>) é comumente utilizada no HPLC.<sup>[64]</sup>

A fase móvel (FM) é normalmente uma mistura de solventes (p.ex. água, acetonitrilo e/ou metanol), sendo que o segmento aquoso da fase móvel pode conter ácidos (p.ex. fórmico, fosfórico, trifluoroacético, entre outros) ou sais/bases (p. ex. trietilamina, sulfato de amónia, entre outros), que facilitem a separação dos componentes das amostras. Deve possuir elevado grau de pureza, baixa viscosidade (dado que a viscosidade interfere no efeito de transferência de massa entre as fases estacionária e móvel, bem como na intensidade do caudal) e ser capaz de dissolver a amostra sem modificar os seus componentes, pelo que geralmente o solvente da amostra integra a própria fase móvel, o que minimiza o risco de precipitação no injetor ou na coluna (fenómeno que diminuiria a resolução da separação). Para além disso, deverá ser compatível com o detetor, aspeto particularmente importante quando trabalhamos com uma separação por gradiente; não ser tóxica, e ter polaridade adequada para permitir uma separação correta dos componentes da amostra.<sup>[64]</sup>

A separação dos compostos numa amostra pode ser realizada segundo uma eluição isocrática, na qual a composição da fase móvel permanece constante, ou por meio de um gradiente, que faz variar a composição da fase móvel (geralmente os solventes diferem entre si na polaridade), favorecendo a dissociação do analito da fase estacionária. A eluição por gradiente é utilizada para amostras complexas, quando não é possível separar todos os componentes recorrendo a apenas um solvente, em condições isocráticas. Tem a vantagem de aumentar a resolução e reduzir o tempo de análise. Porém, quanto mais acentuado for o gradiente, maior será o desequilíbrio entre as condições de separação e a reprodutibilidade dos métodos. Adicionalmente, podemos considerar cromatografia de fase normal e de fase reversa, enquanto separações baseadas na polaridade (Figura 9).



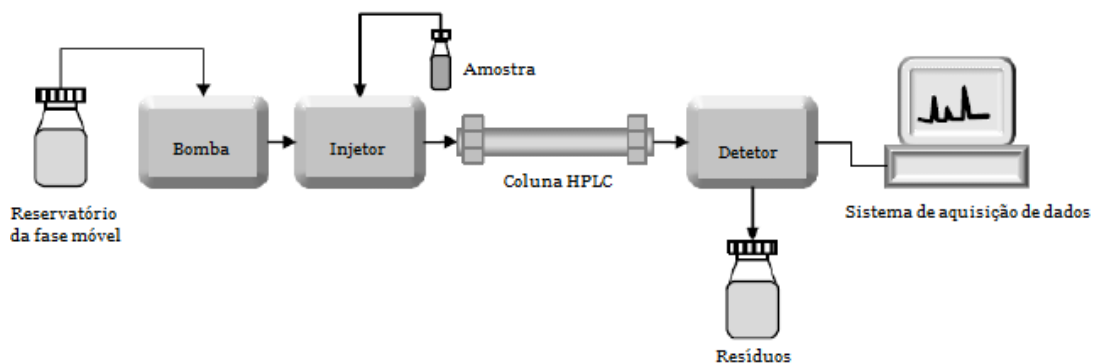
**Figura 9** - Características de fase estacionária para separações baseadas na polaridade. A - Cromatografia de fase normal, B - Cromatografia de fase reversa, adaptado de <sup>[65]</sup>

À saída da coluna, a fase móvel passa por um módulo de deteção (p.ex. fluorímetro ou detetor de absorção UV). A seleção de um detetor adequado, bem como a monitorização dos comprimentos de onda, são fundamentais na otimização da sensibilidade do método. Por fim, o detetor gera

um sinal correlacionado com a quantidade de analito que emerge da coluna, posteriormente transferido e registado por um programa informático de aquisição e controlo de dados.

Tipicamente, um sistema HPLC (Figura 10) é constituído por [64]:

- **Reservatório de solventes** – recipientes de vidro que armazenam as FM que serão bombeadas para o sistema. Em HPLC, o solvente é uma mistura de componentes líquidos polares e não polares, que depende da composição da amostra;
- **Bomba** – permite um fluxo contínuo e constante da FM através do sistema. A pressão de funcionamento depende da dimensão da coluna, do tamanho das partículas, da taxa de fluxo e da composição da FM;
- **Injetor** – possibilita a introdução da amostra no fluxo da FM, antes de entrarem na coluna. Pode ser programado para injetar, automaticamente, diferentes volumes de amostra;
- **Coluna cromatográfica** – constitui o local onde a FM entra em contato com a FE, possibilitando a separação dos analitos da mistura. É tipicamente composta por aço inoxidável, com um comprimento em torno de 50-300 mm e um diâmetro de cerca de 2-5 mm, sendo carregada com uma fase estacionária com o tamanho das moléculas a variar entre 3-10  $\mu\text{m}$ . A temperatura da fase móvel e da coluna devem ser mantidas constantes durante a investigação.
- **Detetor** – dispositivo localizado à saída da coluna, capaz de distinguir os analitos à medida que eluem a partir da coluna cromatográfica. Os detetores mais vulgarmente utilizados são os de ultravioleta-visível (UV-Vis/DAD), fluorescência, eletroquímicos, índice de refração e espectrometria de massa. O detetor DAD permite determinar os espectros das substâncias presentes da amostra no eluente, com diferentes comprimentos de onda durante a análise;
- **Dispositivo de aquisição e controlo de dados** – sistema computadorizado que controla os parâmetros da análise nomeadamente, a composição do eluente, a temperatura, sequência de injeção, entre outros, e recebe os dados provenientes do detetor, gerando cromatogramas.



**Figura 10** - Diagrama esquemático do sistema de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), adaptado de [66]

O HPLC tem em uma vasta aplicação no campo da indústria farmacêutica, alimentar, ciências forenses, mas também ambiental e clínico nomeadamente, em análises de controlo de qualidade, desenvolvimento analítico, estabilidade, dissolução entre outras. Para além de ser uma técnica automatizada, tem a vantagem de possibilitar alta resolução, eficiência, versatilidade e sensibilidade na identificação dos componentes de uma amostra; uma análise qualitativa e quantitativa, e um tempo reduzido de análise. Em termos de desvantagens, destacam-se os elevados custos associados à instrumentação, manutenção e operação, e a necessidade de experiência para um correto manuseio.

#### **4.1. Validação do método analítico**

A validação de um procedimento analítico, compreende a avaliação de diversos parâmetros (p.ex. seletividade e especificidade, linearidade, gama de trabalho, exatidão, precisão, robustez, limite de deteção e quantificação), com o objetivo de demonstrar que este é adequado para o fim a que se destina, em termos de qualidade, fiabilidade e consistência dos resultados.

##### **4.1.1. Especificidade e seletividade**

A seletividade ou especificidade constitui um dos principais parâmetros que devem ser avaliados no desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica. A sua definição e âmbito de aplicação, diferem consoante os manuais das entidades que tomamos como referência.

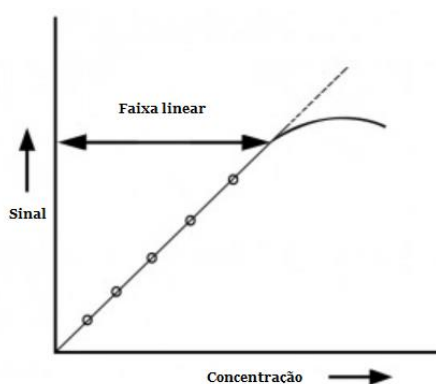
A especificidade é definida pela *International Conference of Harmonisation* (ICH), como a capacidade de avaliar inequivocamente um determinado analito, na presença de outros compostos que possam interferir com a sua determinação, tais como impurezas, produtos de degradação e outros componentes da matriz. Outras entidades, como a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), utilizam com o mesmo significado o termo “seletividade”; referindo-se a uma reação ou ensaio específico, quando ocorre apenas com o analito de interesse.<sup>[68,69]</sup>

Neste âmbito, o sistema cromatográfico (p.ex. seleção da coluna e tipo de detetor), as condições cromatográficas (fase móvel, gradiente, temperatura da coluna) e os procedimentos de extração das amostras, podem ser otimizados de forma a incrementar a seletividade do método analítico, para os compostos em análise.

### 4.1.2. Linearidade

A linearidade refere-se à capacidade do procedimento analítico, para produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra em estudo, numa determinada gama de trabalho (recomenda-se um mínimo de 5 concentrações). [68]

Deve ser avaliada por inspeção visual de um gráfico que relacione estas duas variáveis (Figura 11), e caso se verifique uma relação linear, os resultados do ensaio são analisados através de métodos estatísticos adequados. Neste âmbito, podemos determinar matematicamente o coeficiente de determinação ( $R^2$ ), medida estatística da força de uma relação linear entre duas variáveis. Um coeficiente de 1 indica uma correlação positiva perfeita, ou relação direta. [68]



**Figura 11** - Representação gráfica de uma curva de calibração, adaptado [69]

A curva de calibração pode ser traduzida pela seguinte equação geral:

$$y = mx + b$$

Na qual,

- $y$  – Valor do sinal detetado;
- $m$  – Declive da reta;
- $x$  – Valor da concentração da amostra
- $b$  – Valor de interceção da reta com a ordenada na origem.

### 4.1.3. Gama de trabalho

A gama de trabalho é o intervalo entre a concentração máxima e mínima do analito na amostra, para o qual foi demonstrado que o procedimento analítico tem um nível aceitável de linearidade, precisão e exatidão. Por norma, deriva de estudos de linearidade e depende da aplicação pretendida do procedimento. Numa análise em torno de um componente bioativo ou produto

acabado, deve ser considerada uma gama de trabalho que ronde os 80-120% da concentração em teste. [68]

#### 4.1.4. Exatidão

A exatidão de um procedimento analítico, exprime o grau de concordância ou compatibilidade entre o valor de referência aceite como verdadeiro, e o valor encontrado através método em estudo.[68] Pode ser expressa como:

- A percentagem de recuperação do analito de concentração conhecida adicionado à amostra;
- A relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente;
- O erro relativo médio aceitável que deve ser  $\pm 15\%$ , exceto para o ponto mais baixo da curva de calibração, que deve ser  $\pm 20\%$ .

#### 4.1.5. Precisão

A precisão de um procedimento analítico é o grau de concordância ou dispersão entre uma série de medidas obtidas de múltiplas alíquotas de uma mesma amostra homogénea, sob determinadas condições. Pode ser considerada em três aspetos [68]:

- **Repetibilidade** – também designada precisão intra-ensaio, exprime a precisão sob as mesmas condições de funcionamento (p.ex. laboratório, operador, equipamento, reagentes), durante um curto intervalo de tempo;
- **Precisão intermediária** – exprime as variações intra-laboratoriais: diferentes dias, operadores, equipamentos, etc;
- **Reprodutibilidade** – exprime a precisão entre laboratórios, utilizando o mesmo método de ensaio, sobre uma mesma amostra, mas fazendo variar as condições de medição tais como: operadores, equipamentos, laboratório, intervalos de tempo (estudos colaborativos, geralmente aplicados à normalização da metodologia).

Normalmente são estudadas entre 3 e 4 concentrações (seleccionadas dentro do intervalo de linearidade) e o número de experiências situa-se entre 5 a 6 ensaios independentes. Assim, a precisão é geralmente expressa como a variância, desvio-padrão ou coeficiente de variação de uma série de medições, sendo que os coeficientes de variação aceitáveis devem ser iguais ou inferiores a 15%, exceto para o ponto mais baixo da curva de calibração que deve ser igual ou inferior a 20%. [68]

#### 4.1.6. Limite de deteção

O limite de detecção (LOD) de um procedimento analítico é a quantidade mais baixa de analito numa amostra, que pode ser detetada mas não necessariamente quantificada num valor exato. Para a sua determinação, são várias as abordagens possíveis, nomeadamente [68]:

- 1) Baseada na avaliação visual** – pode ser utilizada tanto para métodos instrumentais como não-instrumentais. O LOD é determinado pela análise de amostras com concentrações conhecidas do analito em estudo, estabelecendo o nível mínimo para o qual este é detetado de forma fiável (p.ex. através da observação de cromatogramas);
- 2) Baseada na relação sinal-ruído** – aplicada a procedimentos analíticos que apresentem ruído da linha de base. Esta determinação é efetuada comparando os sinais medidos a partir de amostras com concentrações baixas do analito, com aqueles obtidos de amostras em branco (que não contêm o analito de interesse), estabelecendo a concentração mínima para a qual o analito pode ser detetado de forma fiável. Uma proporção sinal-ruído entre 3 ou 2:1 é geralmente considerada aceitável para estimar o LOD.
- 3) Baseada na relação entre o desvio padrão da resposta e a curva de calibração** – para a qual o LOD vem expresso pela seguinte equação:

$$LOD = \frac{3,3 \times \sigma}{m}$$

Onde,

$\sigma$  – Estimativa do desvio padrão do sinal detetado

$m$  – Declive da curva de calibração

Enquanto o declive pode ser estimado a partir da curva de calibração do analito em estudo, a estimativa de  $\sigma$  pode ser obtida de várias formas, por exemplo [68]:

- Analisando um número adequado de amostras em branco e calculando o desvio-padrão dessas respostas;
- Partindo de uma curva de calibração específica, utilizando amostras que contenham o analito de interesse na gama do LOD. Neste caso, são considerados valores referentes ao desvio padrão residual de uma regressão linear ou o desvio padrão das interseções desta com o eixo dos y.

Se o LOD for determinado com base na avaliação visual ou relação sinal-ruído, a apresentação de cromatogramas relevantes é considerada uma justificação aceitável.[68]

#### 4.1.7. Limite de quantificação

O limite de quantificação (LOQ) é a menor quantidade ou concentração do analito na amostra, que pode ser determinada com um nível de precisão e exatidão aceitáveis. São várias as abordagens possíveis para determinar o LOQ, consoante o procedimento seja instrumental ou não-instrumental, designadamente [68]:

- 1) **Baseada na avaliação visual** – pode ser utilizada tanto para métodos instrumentais como não-instrumentais. O LOQ é geralmente determinado pela análise de amostras com concentrações conhecidas do analito em estudo, estabelecendo um nível mínimo para o qual o analito é quantificado com níveis de exatidão e precisão aceitáveis;
- 2) **Baseada na relação sinal-ruído** – aplicada a procedimentos analíticos que apresentem ruído da linha de base. Esta determinação é efetuada comparando os sinais medidos a partir de amostras com concentrações baixas do analito, com aqueles obtidos de amostras em branco (que não contêm o analito de interesse), estabelecendo a concentração mínima para a qual o analito pode ser quantificado de forma fiável. Tipicamente, a proporção sinal-ruído é 10:1.
- 3) **Baseada na relação entre o desvio padrão da resposta e a curva de calibração** – para a qual o LOQ vem expresso pela seguinte equação:

$$LOQ = \frac{10 \times \sigma}{m}$$

Onde,

$\sigma$  – Desvio padrão da resposta

$m$  – Declive da curva de calibração

Enquanto o declive ( $m$ ) pode ser estimado a partir da curva de calibração do analito em estudo, a estimativa de  $\sigma$  pode ser obtida de várias formas, por exemplo [68]:

- Analisando um número adequado de amostras em branco e calculando o desvio-padrão dessas respostas;
- Partindo de uma curva de calibração específica, utilizando amostras que contenham o analito de interesse na gama do LOQ. Neste caso, são considerados valores referentes ao desvio padrão residual de uma regressão linear ou o desvio padrão das interseções desta com o eixo dos  $y$ ;
- Considerando o ponto mais baixo da curva de calibração, sempre e quando apresente uma precisão (coeficiente de variação) igual ou inferior a 20% e um erro relativo médio de  $\pm 20\%$ .

#### **4.1.8. Robustez**

A robustez indica a capacidade de um procedimento analítico permanecer inalterado face a pequenas e deliberadas alterações nos parâmetros analíticos, o que permite concluir acerca da sua fiabilidade. No caso particular da técnica de HPLC, podem ser variações ao nível da composição e fluxo da fase móvel, temperatura e coluna (diferentes lotes e/ou fabricantes).<sup>[68]</sup>

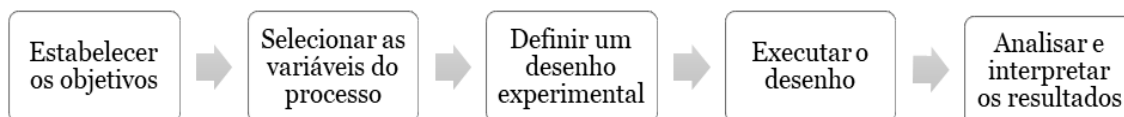
Esta avaliação deve ser considerada durante a fase de desenvolvimento e depende do tipo de procedimento em estudo. Consequentemente, devem ser estabelecidos uma série de parâmetros de adequação (p.ex. teste de resolução), a fim de garantir que a validade do procedimento analítico se mantém a cada utilização.<sup>[68]</sup>

### **5. Desenho experimental: DOE**

O DOE (*Design of Experiments*) desenvolvido nos anos 20, pelo estatístico britânico Sir Ronald Fisher para fins agrícolas, tem sido amplamente aplicado enquanto ferramenta estatística, nos diferentes campos da ciência e indústria, particularmente na conceção, desenvolvimento e otimização de produtos e processos. É comumente utilizado para classificar e quantificar sistematicamente, as relações de causa-efeito entre variáveis controláveis e resultados no processo ou fenómeno estudado, tornando possível determinar cenários e condições capazes de os potencializar.<sup>[71,72]</sup>

A concretização de um desenho experimental envolve uma série de etapas (Figura 12) que vão desde o planeamento e a execução da experiência, à análise dos dados experimentais recolhidos, com recurso a métodos estatísticos que permitam retirar conclusões válidas e objetivas. Cada DOE começa com a definição dos objetivos da investigação com base em indicadores de desempenho (variáveis de resposta, dependentes), e com a seleção do sistema/processo a utilizar. Segue-se a determinação de fatores significativos (variáveis independentes), que se espera que afetem os indicadores de desempenho; do número de execuções experimentais e de uma matriz adequada. São considerados os efeitos de todos os fatores (efeitos principais) e as interações entre eles.<sup>[70]</sup>

Por fim, os dados são analisados e interpretados usando ferramentas estatísticas, como a análise de variância (ANOVA) e métodos associados, com vista a melhor compreender o comportamento do sistema e formas de o otimizar. Ao comparar as médias dos grupos numa amostra e a variação entre eles, a ANOVA decompõe a variação total e atribui-a a diferentes causas, quantificando assim os efeitos de vários preditores (fatores e interações) sobre a variável dependente. <sup>[70]</sup>



**Figura 12** - Principais etapas do DOE

Uma das limitações desta abordagem, prende-se com a falta de procedimentos recomendados na literatura, sobre como selecionar DOEs ótimos. Neste sentido, a utilização de fatores significativos, associada a um número adequado de execuções experimentais, assume um papel fundamental. As vantagens do DOE quando comparado a métodos convencionais relacionam-se com a obtenção de mais informação por experiência, redução do tempo de espera, possibilidade de interações, aumento da eficácia e previsões fiáveis. [71,72]

## 6. Justificação do tema e objetivos

Tendo em conta a crescente procura e oferta de SA, particularmente à base de plantas, no âmbito da otimização e prevenção de diversos problemas que afetam a saúde, bem como a necessidade de revisão e harmonização da legislação respeitante, torna-se relevante caracterizar qualitativa e quantitativamente estes produtos. Nesse sentido, recorreremos à técnica de HPLC-DAD (técnica bem descrita ao nível da literatura científica), para elaborar um estudo comparativo entre SA à base de plantas medicinais disponíveis no mercado, e padrões analíticos puros, referentes aos principais componentes bioativos encontrados nos produtos comerciais.

Assim, o trabalho experimental teve por objetivo averiguar e comparar o cumprimento dos SA analisados, em termos de orientações de dosagem e aplicações, recomendações e regulamentações disponíveis, análise que envolveu a otimização e validação de um método analítico capaz de detetar e quantificar componentes bioativos, em SA à base de plantas medicinais.

# Parte experimental

## 7. Materiais e métodos

### 7.1. Reagentes e padrões analíticos

Neste estudo foram utilizados três padrões analíticos (vitexina (VTX), arbutina (ARB) e silibinina (SLB)), correspondentes aos principais componentes bioativos dos SA à base de plantas medicinais selecionados (*Silybum marianum*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Passiflora incarnata* L.). As características e origem dos padrões utilizados encontram-se descritas na Tabela 3.

**Tabela 3** - Características dos padrões utilizados no trabalho experimental

Nome	Fórmula Molecular	Número CAS <sup>a</sup>	Grau de Pureza (%)	Fornecedor
Vitexina	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	3681-93-4	≥ 99%	Extrasynthese, França
Arbutina	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	497-76-7	≥ 98%	Extrasynthese, França
Silibinina	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	22888-70-6	≥ 95%	Extrasynthese, França

<sup>a</sup> Número CAS – designação numérica atribuída a substâncias químicas pelo US Chemical Abstracts Service (CAS)

Os reagentes utilizados foram metanol (Merck & Co., Alemanha), acetonitrilo (Fisher Scientific, UK) ambos de grau HPLC, ácido trifluoroacético e etanol absoluto (ambos da Fisher Scientific, UK). Foi também utilizada água ultrapura Milli-Q<sup>®</sup> (Merck Millipore, EUA). Todos estes solventes apresentavam grau de pureza analítica.

## 7.2. Materiais e equipamentos

Em termos de material auxiliar, foi utilizado material de pesagem (copos, espátulas, papel vegetal), frascos de vidro âmbar, proveta graduada de 100 mL, balões volumétricos com diversos volumes, micropipetas Eppendorf de volume 20, 200 e 1000 µL, almofariz e pilão, *vials* para HPLC (~ 1,5 mL) e respetivo suporte; tubos de ensaio com tampa e respetivos suportes, seringas e filtros de seringa de polipropileno, com porosidade de 0,22 µm . Os equipamentos e respetivos modelos, vêm apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4** - Equipamentos e respetivos modelos, utilizados durante o trabalho experimental

Equipamento	Modelo
Vórtex mixer 230V	Labnet International (VWR International, Carnaxide, Portugal)
Centrífuga Heraeus Multifuge IS-R	Thermo Scientific (Osterode, Alemanha)
Balança analítica	Sartorius S.A – modelo CP225 (Lisboa, Portugal)

---

Câmara de refrigeração a 4°C	Dagard Ibérica, Portugal
Bloco de aquecimento “Tembloc”	J.P. Selecta, Espanha
Bomba de vácuo	Gast Manufacturing, INC. (Mich. EUA)
Sistema HPLC-DAD	Modelo 1290 da Agilent Technologies, EUA
Coluna HPLC Eclipse Plus C18 (5 µm, 4,6×150 mm)	YMC, Solítica, Portugal

---

### 7.3. Amostras

Os SA à base de plantas utilizados neste estudo foram adquiridos no comércio local, nomeadamente farmácias e ervanárias. Por motivos legais, o nome comercial das amostras não será divulgado. Na Tabela 5, encontram-se descritas características relevantes acerca dos cinco SA analisados.

**Tabela 5** - Características dos SA em estudo

<b>Código da Amostra</b>	<b>Tipo de Formulação</b>	<b>Quantidade por embalagem</b>	<b>Ingredientes descritos no rótulo</b>	<b>Validade</b>
<b>SA1</b>	Cápsula	45	Pó** integral criotriturado das partes aéreas da Passiflora BIO ( <i>Passiflora incarnata</i> L.). Invólucro da cápsula 100% vegetal: hidroxipropilmetilcelulose.	11/2023
			** <i>Obtido por criotrituração das partes aéreas da Passiflora, com um teor mínimo de 1,5% de flavonóides totais (expressos em vitexina).</i>	

---

<b>SA2</b>	Comprimido	90	<p><i>Passiflora incarnata</i> (Passiflora; flores e folhas), FOS (fructo-oligossacáridos), agente de volume: celulose microcristalina, <i>Passiflora incarnata</i> (Passiflora; extrato seco 8:1 das flores e folhas), antiaglomerantes: estearato de magnésio, dióxido de silício.</p>	12/2024
<b>SA3</b>	Cápsula	45	<p>Pó** integral criotriturado dos frutos de Cardo Mariano BIO (<i>Silybum marianum</i> Gaertn.). Invólucro da cápsula 100% vegetal: hidroxipropilmetilcelulose</p> <p><i>**Obtido por criotrituração dos frutos de Cardo Mariano com um teor mínimo de 0,6% de silimarina.</i></p>	06/2026
<b>SA4</b>	Comprimido	90	<p><i>Silybum marianum</i> (Cardo Mariano; planta), agente de volume: celulose microcristalina, antiaglomerante: fosfato dibásico de cálcio anidro, <i>Silybum marianum</i> (Cardo Mariano; extrato seco 5:2 da planta), antiaglomerantes: sais de magnésio de ácidos gordos, dióxido de silício.</p>	09/2024

---

			Folhas de Uva Ursina ( <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> <i>Sprengel</i> ) 275 mg;	
<b>SA5</b>	Comprimido	60	estabilizante: celulose vegetal; antiaglomerante: dióxido de silício;	11/2024
			estabilizantes: sais de magnésio de ácidos gordos, hidroxipropilmetilcelulose e ácido esteárico.	

---

## **7.4. Preparação de soluções**

### **7.4.1. Soluções padrão individuais**

Foram preparadas 3 soluções padrão individuais correspondentes aos 3 principais componentes bioativos encontrados nos SA adquiridos, com uma concentração de 1 mg/mL. Para o efeito, pesaram-se na balança analítica 1 mg de cada padrão, posteriormente dissolvidos num balão volumétrico, em 1 mL de metanol (MeOH). Por fim, todas as soluções foram armazenadas num frasco de vidro âmbar, na ausência de luz a uma temperatura de 4°C, até à sua utilização.

### **7.4.2. Soluções padrão de trabalho**

As soluções padrão de trabalho foram preparadas por diluição das soluções individuais com acetonitrilo. A concentração final foi de 50 µg/mL. Estas foram conservadas a uma temperatura de 4°C, até serem analisadas.

### **7.4.3. Fase móvel usada na técnica analítica de HPLC-DAD**

A fase móvel utilizada no método de HPLC-DAD tem por base dois eluentes (A e B), sendo o eluente A constituído por uma solução de 100% de ACN, e o eluente B constituído por uma solução de ácido trifluoroacético (TFA) em água ultrapura Milli-Q®, com uma concentração de 0,1%.

## **7.5. Extração das amostras**

A extração das amostras envolveu a elaboração de um desenho experimental (Tabela 6), que pretendia avaliar quais as condições mais favoráveis à extração dos analitos em estudo. Nesse sentido, foram consideradas três variáveis particularmente, solvente (etanol a 60, 80 e 100% V/V), temperatura (25 °C; 32,5 °C ou 40 °C) e tempo de contacto da amostra com o solvente

(10, 35 ou 60 minutos). Tanto a quantidade de amostra (0,2 mg) como o volume de solvente (4 mL) se mantiveram constantes.

Foi selecionado o etanol a diferentes concentrações, dada a boa capacidade para extrair compostos fenólicos, sugerida pela literatura científica. Considerámos uma temperatura ambiente de 25 °C, tendo os restantes valores de temperatura sido atingidos com recurso a um banho térmico, representado na figura 11.



**Figura 13** - Termobloco para proveta

Começámos por pesar diretamente para tubos de ensaio, 2 mg do conteúdo das cápsulas ou comprimidos triturados (com almofariz e pilão), e preparar os respetivos solventes a partir de etanol absoluto ( $C_2H_6O$ ) e água ultrapura Milli-Q®, utilizando uma proveta graduada de 100 mL (etanol 80% v/v – 80 mL de etanol absoluto + 20 mL de água; etanol 60% v/v – 60 mL de etanol absoluto + 40 mL de água). Adicionados os 4 mL de solvente, com o auxílio de uma micropipeta de 1000  $\mu$ L, às 2 mg de amostra (proporção massa/solvente 1:2), foi seguido o protocolo descrito na Tabela 8.

Há medida que se dava por concluído o tempo definido para cada ensaio, as soluções eram sujeitas a centrifugação a 4000 rotações por minuto (rpm), durante 2 minutos. Em seguida, o líquido sobrenadante era recolhido com uma micropipeta para um outro tubo de ensaio, e evaporado usando uma bomba de vácuo (Figura 14). Por fim, para as amostras poderem ser injetadas no sistema de HPLC-DAD, foram diluídas em 1 mL de ACN, solvente orgânico que constitui a fase móvel. Posto isto, todas as soluções foram agitadas no vórtex, e posteriormente filtradas através de um filtro de seringa de 0,22  $\mu$ m, para um *vial* de HPLC.



**Figura 14** - Bomba a vácuo utilizada na evaporação do líquido sobrenadante

**Tabela 6** - Desenho experimental

<b>Tubo</b>	<b>Massa (g)</b>	<b>V<sub>solvente</sub> (mL)</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tempo (min.)</b>	<b>Etanol (%)</b>
1	0,0020	4	40	10	100
2	0,0020	4	40	60	100
3	0,0020	4	25	10	100
4	0,0020	4	32,5	35	80
5	0,0020	4	32,5	35	80
6	0,0020	4	25	60	60
7	0,0020	4	32,5	35	80
8	0,0020	4	40	10	60
9	0,0020	4	25	60	100
10	0,0020	4	25	10	60
11	0,0020	4	40	60	60

## 7.6. Sistema e condições cromatográficas

A análise cromatográfica foi concretizada utilizando um equipamento modelo 1290 HPLC da Agilent Technologies (EUA) (Figura 15), composto pelos seguintes módulos:

- Bomba binária;
- Desgaseificador;
- Injetor;
- Forno de coluna;
- Detetor DAD.



**Figura 15** - Equipamento HPLC (modelo 1290 Infinity da Agilent Technologies)

Os analitos em estudo presentes nas amostras de SA, foram identificados por comparação com os tempos de retenção e comprimentos de onda de máxima absorção, exibidos nos cromatogramas dos correspondentes padrões analíticos. A posterior quantificação teve por base as curvas de calibração determinadas para as soluções padrão, preparadas a diferentes concentrações.

Neste âmbito, as condições cromatográficas aplicadas (Tabela 7), foram ajustadas com base numa revisão da literatura científica nomeadamente, a seleção do detetor atendendo às propriedades físico-químicas dos analitos de interesse, e da fase móvel tendo em conta a solubilidade da amostra, nos solventes ou mistura de solventes que pretendemos utilizar. Também tornou possível prever o comprimento de onda de máxima absorção e o tempo de retenção para cada composto em estudo. O programa de gradiente utilizado na análise das amostras é apresentado na Tabela 8.

**Tabela 7** - Condições cromatográficas aplicadas ao método de HPLC usado

Parâmetros	Condições
Fase móvel	Eluente A – 100 % Acetonitrilo Eluente B – 0,1 % TFA
Fluxo	1,0 mL/min
Temperatura do forno da coluna	35 ± 0.8 °C
Deteção UV (Comprimento de Onda)	360 nm
Tempo de análise	55 minutos
Volume de injeção	50 µL
Modo de separação	Coluna de fase reversa YMC-Triart PFP C <sub>18</sub> 5 µm (150 × 4.6 mm), e respetiva pré coluna

**Tabela 8** - Programa de gradiente utilizado na análise das amostras

Tempo (min)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
0	0	100
3	10	90
15	15	85
20	15	85
25	18	82
40	30	70
45	30	70
50	100	0
55	10	90

## Resultados e discussão

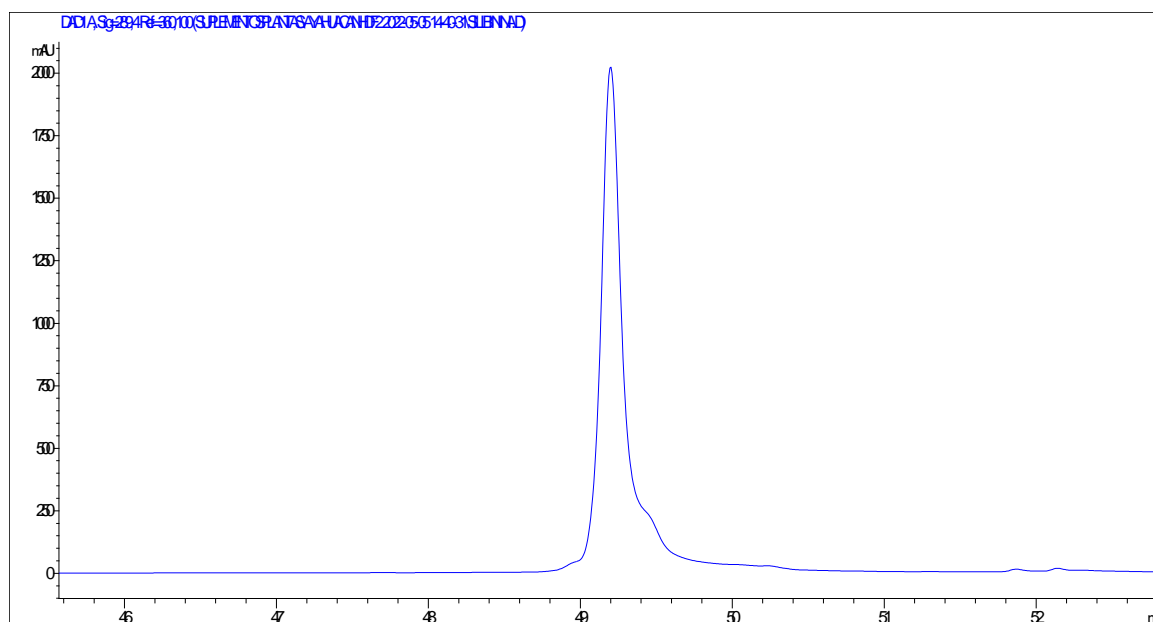
### 8. Desenvolvimento do método analítico

#### 8.1. Identificação e quantificação dos compostos bioativos nas amostras de SA à base de plantas medicinais

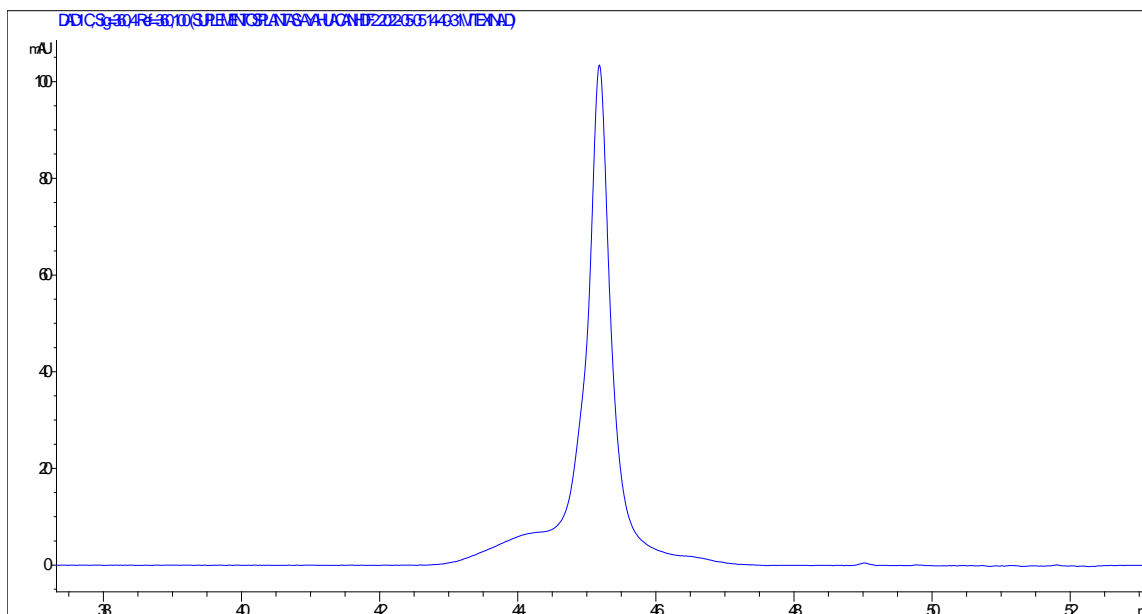
Com as condições cromatográficas otimizadas, procedemos à injeção das soluções padrão correspondentes aos analitos em estudo, presentes nas amostras de SA à base de plantas medicinais. Os respectivos tempos de retenção (Tabela 9), obtidos através do sistema de detecção DAD, surgem evidenciados nos cromatogramas das Figuras 16,17 e 18.

**Tabela 9** - Tempos de retenção dos padrões, obtidos pelo sistema de detecção DAD.

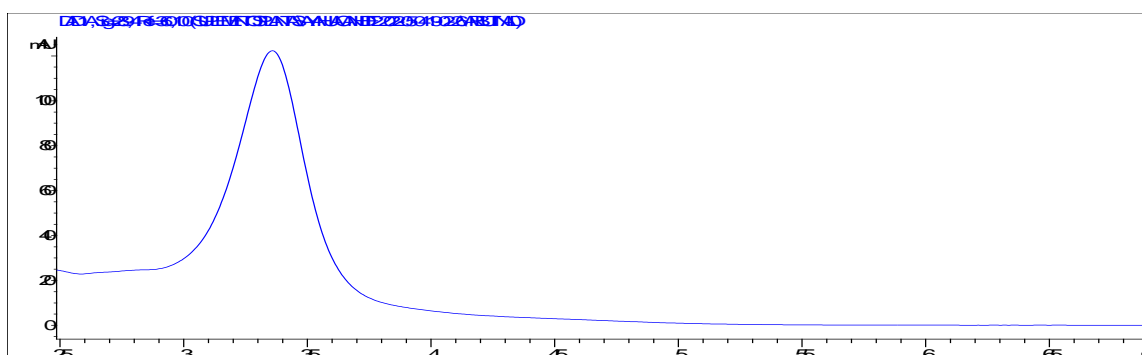
<b>Padrões</b>	<b>Comprimento de onda (nm)</b>	<b>Tempo de retenção (min)</b>
Arbutina	289	3,37
Vitexina	360	45,02
Silibinina	288	49,19



**Figura 16** - Cromatograma do padrão silibinina à concentração de 0,5 mg/mL



**Figura 17** - Cromatograma do padrão vitexina à concentração de 0,5 mg/mL



**Figura 18** - Cromatograma do padrão arbutina à concentração de 0,5 mg/mL

A identificação dos analitos de interesse nas amostras de SA, foi efetuada por meio de uma análise comparativa entre os tempos de retenção obtidos utilizando as soluções padrão, com aqueles resultantes da injeção das amostras de SA (utilizando as condições cromatográficas anteriormente indicadas). Já a sua quantificação, envolveu a preparação de um conjunto de 6 soluções com diferentes concentrações, partindo das soluções padrão individuais e TFA. Teve por base a construção de curvas de calibração, determinadas pela relação entre as áreas obtidas e as concentrações das soluções padrão preparadas, viabilizando assim a inferência acerca do teor dos analitos de interesse, nas amostras de SA.

Nesse sentido, começamos por preparar uma solução mãe, adicionando em diferentes tubos de ensaio 500  $\mu$ L da solução padrão de vitexina, e 250  $\mu$ L das soluções padrão de silibinina e

arbutina, obtendo uma concentração final de 500 µg/mL. Por fim, procedemos à homogeneização das soluções, recorrendo ao agitador vórtex, e um volume total de 1 mL foi colocado nos diferentes *vials* de HPLC.

## 8.2. Otimização do processo de extração das amostras

A otimização do processo de extração, teve por base o desenho experimental apresentado na Tabela 6, que permitiu investigar quais as variáveis com maior impacto na eficiência da extração. Aplicando as condições aí descritas, analisámos os resultados obtidos recorrendo ao programa estatístico MINITAB®, versão 17. As abordagens que contemplem o DOE têm a vantagem de avaliar simultaneamente vários fatores, em diferentes níveis, num número pré-definido de experiências.

Do tratamento dos resultados no *software* MINITAB®, resultaram:

- **Diagramas de Pareto**, que permitiram observar quais os fatores com maior influência na extração dos analitos, e se essa influência era de facto significativa, com grau de confiança de 95%. Na Figura 16 estão representados os diagramas de Pareto obtidos para cada um dos analitos de interesse, sendo que apenas os fatores que ultrapassam a linha vermelha de referência, são considerados estatisticamente significativos. Assim, podemos concluir que a temperatura se revelou o fator com maior influência no procedimento de extração referente ao SA3 e SA4, enquanto a percentagem de etanol foi o fator com maior influência na extração do SA5. Contudo, para os SA4 e SA5, nenhum dos fatores foi considerado significativo.

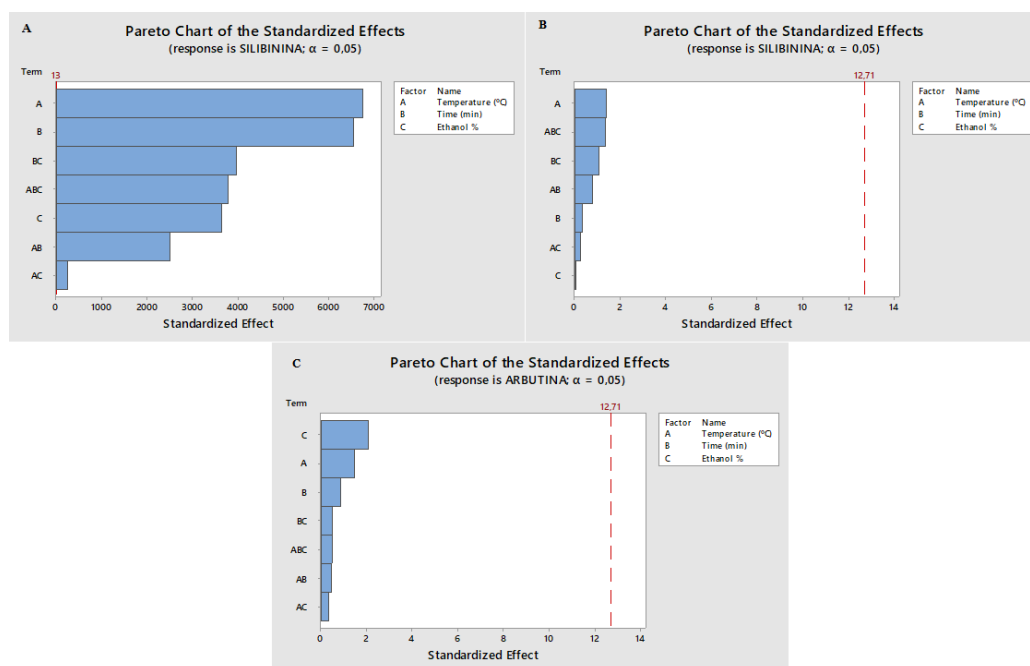


Figura 19 - Diagramas de Pareto dos compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5).

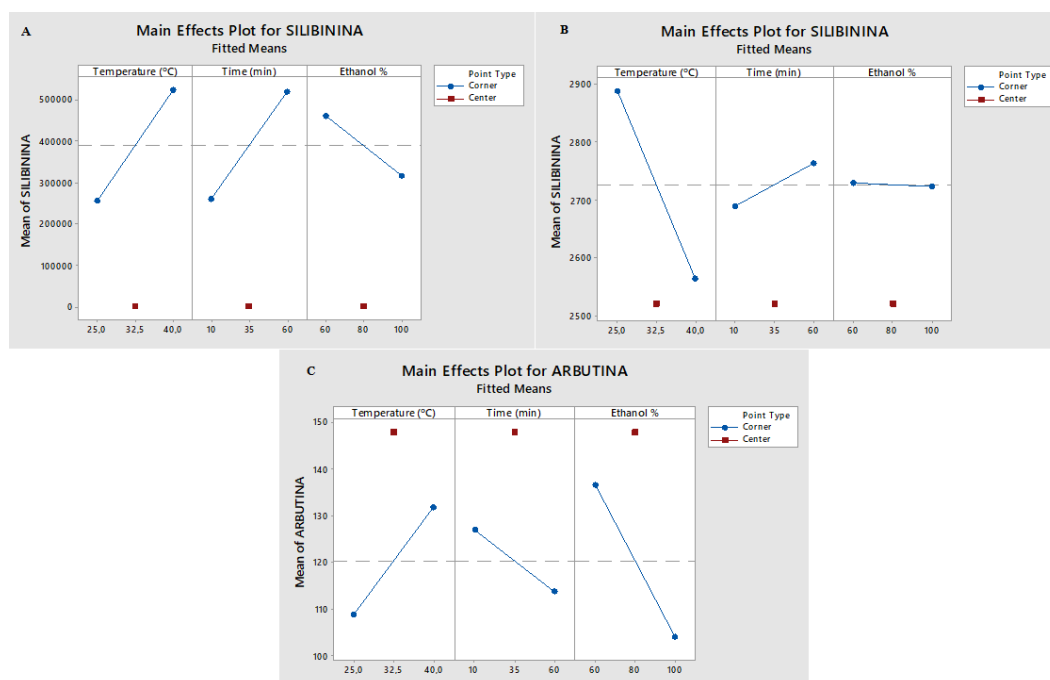
- **Gráficos dos efeitos principais**, que possibilita analisar o efeito individual que cada fator exerce sobre a variável de resposta (teor de componente bioativo), sendo que quanto maior a inclinação da linha, maior a magnitude do efeito. Com base nos gráficos apresentados na Figura 17, concluímos que a configuração ideal para cada um dos fatores seria:

SA3 – temperatura de 40°C, solvente etanol 60%, durante 60 minutos;

SA4 – temperatura ambiente (25°C), solvente etanol 60%, durante 60 minutos;

SA5 – temperatura de 40°C, solvente etanol 60%, durante 10 minutos.

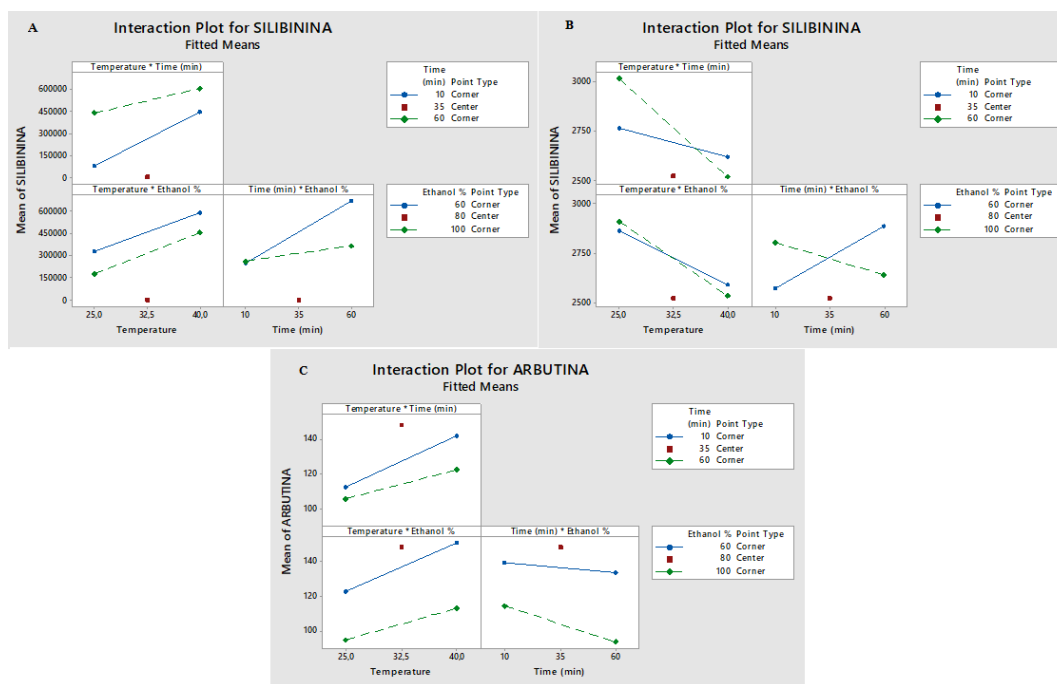
Deste modo, constatámos que o único parâmetro concordante é a percentagem de etanol. Aparentemente, a extração referente a cada uma das amostras, evidenciou melhores resultados quando utilizámos etanol a 60%, apesar do fator não ser considerado significativo para os SA4 e SA5.



**Figura 20** - Gráficos dos efeitos principais dos compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5).

- **Gráficos das interações**, que pretendem verificar se o efeito de um dado fator depende do nível de outro(s) fator(es). Tendo em conta os resultados obtidos (figura 18), constatámos que existem algumas interações, visualmente perceptíveis pela

interseção das linhas que representam os diferentes fatores, particularmente entre o tempo (min) e a percentagem de etanol, no caso do SA3; e entre todos os fatores relacionados, para o SA4. Ainda assim, importa referir que para os SA4 e SA5, nenhuma delas se revelou significativa nos gráficos de Pareto (Figura 16).



**Figura 21** - Gráficos das interações dos vários parâmetros para os compostos SLB (A – SA3, B – SA4) e ARB (C – SA5).

De facto, a generalidade dos SA à base de plantas medicinais, possui uma matriz bastante complexa pelo que a otimização da extração, neste caso de componentes bioativos é fundamental para uma deteção eficiente. Tendo em conta a natureza dos compostos em estudo (VTX, SLB – flavonóides; ARB – quinona), optámos por utilizar etanol a diferentes concentrações, enquanto solvente no processo de extração. Partindo das condições otimizadas, os extratos obtidos foram injetados em duplicado.

### 8.3. Validação do método analítico

Procedemos à validação do método cromatográfico, mediante a avaliação dos seguintes parâmetros de desempenho analítico: gama de trabalho, seletividade, linearidade, precisão (repetibilidade), LOD e LOQ. Como o objetivo era quantificar o composto ativo presente no extrato, optou-se por efetuar uma validação mais prática, e como tal escolheu-se uma validação parcial. De notar que cada vez que seja necessário proceder à quantificação de um extrato, é necessário proceder à realização de curvas de linearidade diárias. Este processo de avaliação

deve garantir que o método atende às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. De referir que a análise teve por base a *guideline* ICH Q2(R1) – “*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*”.

### 8.3.1. Seletividade

A seletividade foi avaliada comparando os resultados das injeções de fase móvel e soluções padrão, com o propósito de averiguar a existência de interferentes que pudessem apresentar um tempo de retenção idêntico ao do analito de interesse. Nesse sentido, a manutenção da linha de base no tempo de retenção dos compostos, indicou a seletividade do método.

### 8.3.2. Gama de trabalho

A gama de trabalho foi definida a partir de diluições sucessivas de uma solução mãe, contendo uma mistura das 3 soluções padrão individuais (VTX, SLB, ARB), resultando nas concentrações 250, 125, 63, 31, 16 e 8 µg/mL, respetivamente. Todos os restantes parâmetros de validação do método analítico, foram avaliados tendo em conta este intervalo de concentrações.

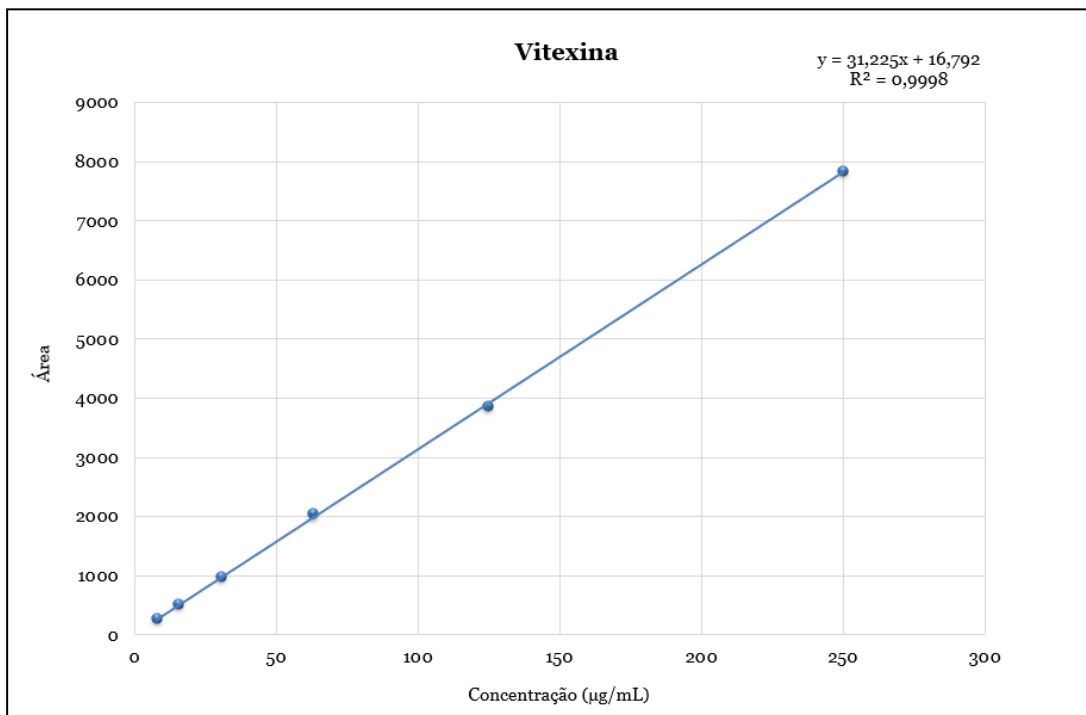
### 8.3.3. Linearidade

A linearidade do método analítico, foi determinada a partir da relação matemática entre o sinal medido e a concentração dos analitos de interesse (dados apresentados na tabela 10). Nesse sentido, construímos curvas de calibração das soluções padrão, utilizando o detetor DAD, na faixa de concentração de 8-250 µg/mL (figuras 19, 20 e 21).

**Tabela 10** - Concentrações preparadas e áreas obtidas para os picos cromatográficos, referentes aos padrões analíticos VTX, SLB e ARB.

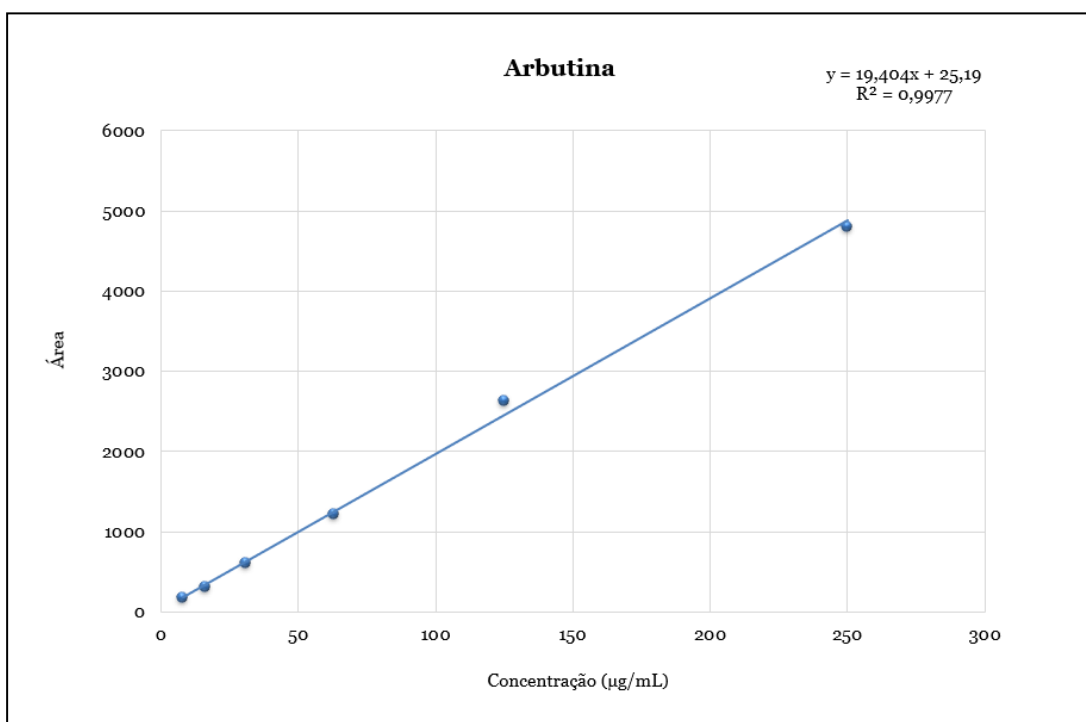
C (µg/mL)	Área arbutina (tr = 3,37)	Área vitexina (tr = 45,02)	Área silibinina (tr = 49,19)
8	172,72	273,411	961,488
16	302,164	509,852	1754,97
31	601,245	977,243	3486,12
63	1213,98	2033,98	7059,68
125	2623,4	3857,32	14343,6
250	4804	7842,87	26557,8

Os coeficientes de determinação ( $R^2$ ) calculados (Figura 19, 20 e 21), superiores a 0,99, indicam

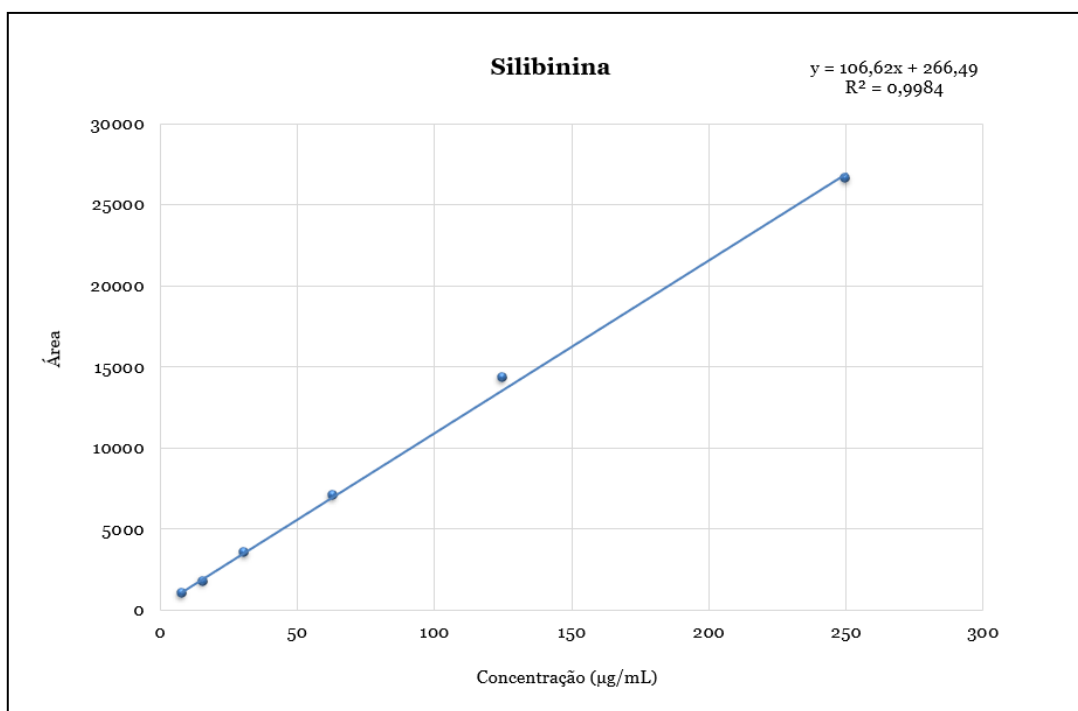


a linearidade do método, ou seja, a existência de uma relação diretamente proporcional entre as áreas cromatográficas obtidas, e a concentração dos analitos nas soluções injetadas. De facto, este parâmetro permite estimar a qualidade da curva obtida, dado que quanto mais próximo for de 1,0, menor a dispersão do conjunto de pontos experimentais.

**Figura 22** - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão vitexina.



**Figura 23** - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão arbutina.



**Figura 24** - Gráfico da curva analítica obtida para os dados da Tabela 10, correspondentes ao padrão silibinina.

### 8.3.4. Precisão e exatidão

A precisão do método foi avaliada com base nos coeficientes de variação (CV), determinados na sequência de ensaios de repetibilidade.

#### Repetibilidade

Para determinar a repetibilidade, as injeções das soluções padrão com concentrações 8, 31 e 125 µg/mL, foram replicadas 5 vezes, no mesmo dia e sob as mesmas condições cromatográficas. Os respectivos CV (Tabelas 11, 12 e 13), foram calculados partindo da seguinte fórmula:

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

Onde,

$\sigma$  – desvio padrão da resposta

$\mu$  – média dos resultados obtidos

Concluimos que os valores de repetibilidade obtidos, se encontram dentro de valores aceitáveis, com CV inferiores a 5 % (Tabela 11).

Para a determinação da exatidão foi calculado o erro relativo médio, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Erro relativo médio} = \frac{\text{concentração teórica} - \text{concentração calculada}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

Pelos resultados obtidos (Tabela 11), podemos afirmar que o método apresentado é exato (erro relativo médio

**Tabela 11** - Repetibilidade e exatidão do método, calculada com base na análise das áreas dos picos cromatográficos, para os padrões analíticos detetados por HPLC-DAD.

C (µg/mL)		Arbutina	Vitexina	Silibinina
8	<b>Média</b>	170,83	279,21	985,18
	<b>Desvio Padrão</b>	1,93	8,04	22,26
	<b>CV</b>	1,13	2,88	2,26
	<b>ERM*</b>	6,18	-5,05	15,74
31	<b>Média</b>	623,13	972,76	3537,55
	<b>Desvio Padrão</b>	30,95	6,34	72,73
	<b>CV</b>	4,97	0,65	2,06
	<b>ERM</b>	0,60	1,24	1,03
125	<b>Média</b>	2619,36	3918,81	14308,00
	<b>Desvio Padrão</b>	5,71	86,95	50,35
	<b>CV</b>	0,22	2,22	0,35
	<b>ERM</b>	-6,95	0,03	-5,36

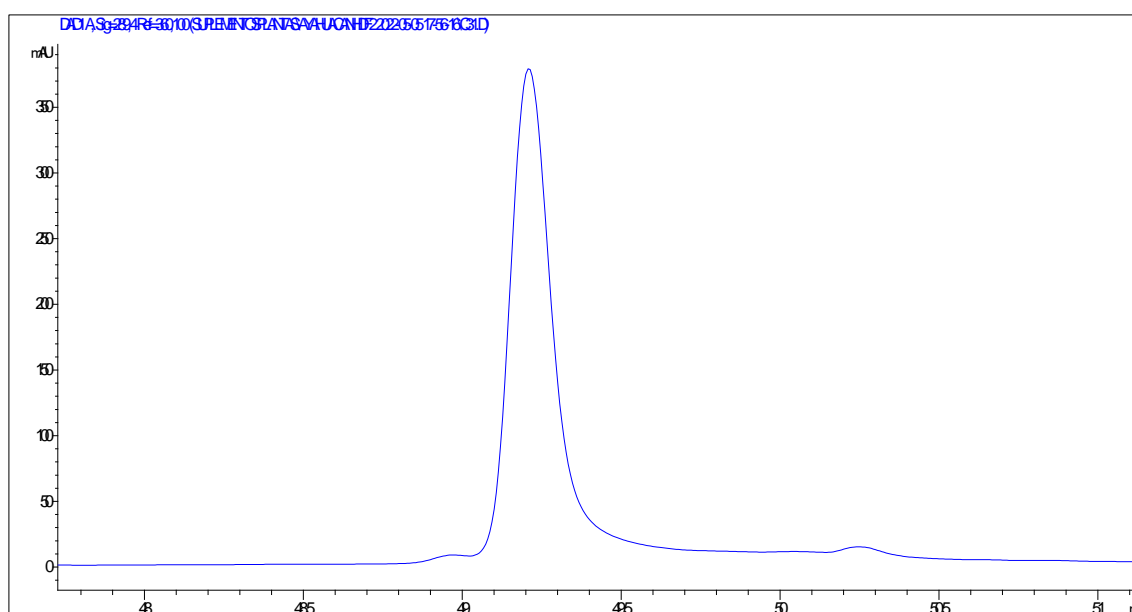
\* **ERM** - Erro relativo médio

### 8.3.5. Limite de detecção e quantificação

Os limites de detecção e quantificação foram considerados o ponto mais baixo da curva de calibração, cumprindo o critério de obter um CV inferior ou igual a 20%, e um erro relativo médio de  $\pm 20\%$ . O valor de LOQ foi de 8 µg/mL. No caso do LOD este não foi estudado sistematicamente pelo que se considerou o mesmo valor que o LOQ (sendo que a relação de sinal ruído foi superior a 3).

## 8.4. Análise das amostras de Suplementos Alimentares à Base de Plantas Medicinais

Após a otimização e validação do método analítico, procedemos à análise das 5 amostras de SA descritas na Tabela 5, com base no desenho experimental previamente estabelecido (Tabela 6). Obtivemos picos definidos para o SA3, SA4 e SA5 (Figura 25), pelo que fomos averiguar quais os parâmetros significativos no processo de extração.



**Figura 25** - Cromatograma de um suplemento alimentar contendo silibinina.

Com base nos gráficos obtidos pelo MINITAB® (*software* de análise estatística), concluímos que o único parâmetro concordante é a percentagem de etanol; aparentemente todas as amostras exibem melhores resultados quando utilizamos 60% de etanol. Adicionalmente, a extração referente ao SA3 é mais eficaz, quando a amostra permanece 60 minutos em contato com o solvente, a uma temperatura de 40°C; no caso do SA4, quando fica 60 minutos em contato com o solvente, mas à temperatura ambiente (25°C); e para o SA5, quando o mantemos durante 10 minutos em contato com o solvente, a 40°C.

Partindo desta análise individual em torno de cada uma das amostras, concretizámos uma injeção em duplicado dos extratos, aos quais tinham sido aplicadas as melhores condições de extração para os analitos de interesse. Os resultados desta análise vêm apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12** - Análise por HPLC-DAD das amostras correspondentes aos extratos otimizados.

	<b>Concentração média</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>Quantidade de</b> <b>componente bioativo</b> <b>(mg)</b>
SA3	30,98	0,7745
SA4	66,69	1,6673
SA5	95,75	2,3938

A influência nos resultados das interações entre diferentes variáveis, também foi estudada. Apesar de se verificarem algumas interações, nomeadamente entre o tempo (min) e a percentagem de etanol (SA3 e SA4); entre a temperatura e a percentagem de etanol (SA4), e entre a temperatura e o tempo (SA4), percebemos pelos respetivos gráficos de Pareto que nenhuma delas se revelou significativa.

Através das curvas de calibração construídas para as soluções padrão, conjuntamente com os dados provenientes da otimização dos extratos, procedemos à quantificação dos analitos de interesse nas amostras de SA, que conduziu a resultados concordantes para o SA3 e SA4, com a aplicação do método desenvolvido. Ou seja, o teor mínimo de 0,6% de silimarina, descrito no rótulo do SA3 foi cumprido, dado que encontramos 0,7745 gramas de silimarina (expressa em silibinina) em 100 gramas de produto, o que em percentagem se traduz em aproximadamente 0,8% de componente bioativo. No caso particular do SA4, apesar de não ser feita referência no rótulo ao teor de componente bioativo presente, concluímos que cumpre o requisito descrito na Farmacopeia Europeia (Ph.Eur. 9<sup>a</sup> Edição; Ref. 01/2014:1860), relativamente ao teor mínimo de 1,5% de silimarina, expresso em silibinina. De facto, encontramos 1,6673 gramas de silibinina em 100 gramas de SA, equivalente a aproximadamente 1,7% de componente bioativo.

## **9. Limitações do estudo**

As limitações do estudo, prendem-se essencialmente com o número de amostras comerciais de SA analisadas, pelo que seria interessante efetuar um estudo a um maior leque de SA disponíveis no mercado português.

## **10. Conclusões e perspetivas futuras**

De uma forma geral, tendo em conta os parâmetros analisados na validação do método analítico, tais como gama de trabalho, seletividade, linearidade, precisão (repetibilidade), LOD e LOQ, verificámos que este se demonstrou adequado para a deteção e quantificação dos

compostos em estudo. Assim, partindo dos resultados provenientes da análise individual dos padrões analíticos, tornou-se possível inferir acerca das amostras comerciais. Este trabalho, nos SA analisados, permitiu verificar que as dosagens das moléculas com atividade estão dentro dos valores anunciados e/ou expectáveis.

Nesse sentido, concluímos que seria relevante padronizar tanto as plantas medicinais, melhorando técnicas de cultivo e colheita conjuntamente com o estudo químico dos extratos (composição) e seleção das plantas; como os processos envolvidos na produção de SA, desde a identificação e obtenção das matérias-primas, até à extração, quantificação e posterior formulação dos produtos. De facto, plantas cultivadas sob diferentes condições edafoclimáticas, locais e estações do ano, evidenciam necessariamente variações nos níveis de compostos bioativos. Para além disso, não podemos considerar um único ingrediente ativo, dado que nas plantas existem diversos compostos ativos, que podem inclusivamente atuar de forma cumulativa ou sinérgica. Relativamente à estabilidade dos componentes bioativos, não estão completamente identificados os efeitos do seu processamento, particularmente quando transformados pela ação do calor ou pressão. Por fim, há que refletir a segurança da utilização das próprias plantas, face a potenciais interações com medicamentos, presença de contaminantes (p. ex. chumbo), e alergias a certas preparações.<sup>[72]</sup>

Também continuar a desenvolver ações regulamentares, simplificadas e significativas, com o apoio de indústrias capacitadas como seja a indústria farmacêutica, e refletir sobre a necessidade de harmonização entre países, quanto às informações a colocar nos rótulos dos SA, tendo em vista a segurança e qualidade dos mesmos. Dado o elevado número de SA que diariamente entram no mercado nacional, é essencial a cooperação entre a entidade regulamentadora (DGAV) e fiscalizadora (ASAE).

Quanto a perspetivas futuras seria interessante alargar a análise a outros ingredientes ativos presentes nos SA designadamente, vitaminas e minerais, bem como a substâncias adulterantes (não rotuladas). Em termos de controlo de segurança, verificar por exemplo a ausência de pesticidas e microrganismos.

# **Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

## **1. Introdução**

O estágio em Farmácia Hospitalar (FH), apesar de não constituir componente obrigatória da formação académica de um farmacêutico, é uma mais-valia no sentido em que aproxima os estudantes de uma prática clínica orientada para o doente e para os resultados, que conta com uma vasta equipa multidisciplinar de saúde.

Neste âmbito, surgiu a oportunidade de estagiar nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) que integram o Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E (CHUCB), uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde de excelência às populações residentes nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor. Desde março de 2010 que faz parte das instituições de saúde em Portugal acreditadas pela Joint Commission International (JCI), certificado internacional que reconhece o mérito, envolvimento e profissionalismo dos colaboradores do CHUCB mas também um referencial de confiança e segurança para os utentes e toda a comunidade. [73]

Os SFH enquanto departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, assumem um papel determinante no bom funcionamento da complexa estrutura hospitalar, contribuindo para a sustentabilidade do SNS. A sua intervenção e envolvimento junto das equipas de cuidados de saúde, permite assegurar com qualidade, eficácia e segurança, os medicamentos aos doentes, promovendo ações de investigação científica e de ensino. [74]

Assim, o presente relatório pretende abordar as atividades desenvolvidas ao longo de 4 semanas de estágio curricular em FH, sob a orientação da Professora Doutora Olímpia Fonseca, bem como os conhecimentos e competências adquiridos e consolidados nesse período.

## **2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares**

Cabe ao Setor de Aquisição e Logística (Figura 22) planejar, materializar e otimizar um conjunto de processos integrados desde a seleção, aquisição, recepção/conferência, armazenamento e distribuição, à administração de medicamentos e outros produtos de saúde, por forma a responder eficazmente e ao melhor custo possível, às necessidades dos doentes. É também responsável pela gestão da informação inerente a estes processos, constituindo uma atividade particularmente regulamentada.<sup>[74]</sup>

A total informatização do serviço, com aplicação do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), confere acesso a diferentes funcionalidades que simplificam a interligação dos vários Serviços Clínicos (SC) que integram o CHUCB, com o objetivo fundamental de melhorar a assistência ao doente. Em termos de recursos humanos, este setor conta em permanência com 1 farmacêutico, 1 técnico auxiliar de farmácia (TAF) e 1 administrativo.<sup>[74]</sup>



**Figura 26** - Organismos que cooperam com o Setor de Aquisição e Logística dos SFH.

## **2.1. Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde**

O farmacêutico hospitalar afeto ao setor, participa ativamente na seleção de especialidades farmacêuticas a adquirir, tendo em conta o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), ferramenta de apoio à aquisição e utilização racional de medicamentos nos serviços de saúde do SNS, e orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do hospital, da qual participa.<sup>[75]</sup>

O CHUCB dispõe de Guia Farmacoterapêutico próprio, elaborado e atualizado anualmente pela CFT, que agrupa os medicamentos disponíveis para prescrição e utilização na instituição. Propostas de aquisição ou exclusão de determinado produto devem ser apresentadas à CFT, que reúne semanalmente por forma a tratar estes e outros assuntos com maior brevidade possível. No seguimento destes pedidos é emitida uma deliberação que explicita a aprovação ou recusa dos mesmos. Quando um pedido de aquisição de determinado medicamento é aprovado, os respetivos critérios de utilização surgem divulgados na forma de circular informativa. No seguimento, é autorizada a sua prescrição via SGICM e após 6 meses de utilização, o médico que efetuou a requisição, deve enviar à CFT um relatório que descreva os benefícios da introdução do medicamento, para que possa ser aprovada em definitivo.

Neste sentido, devem ser tidos em conta possíveis condicionantes referentes aos procedimentos de aquisição (aquisição centralizada via Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, SPMS); consultas ao abrigo de Contratos Públicos de Aprovisionamento (CPA) publicados no Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde, que privilegiam medicamentos com possibilidade de dose unitária; concursos limitados, para os quais não há restrição de fornecedores; consultas direta junto dos fornecedores; compras urgente a distribuidores grossistas locais.<sup>[76]</sup>

Para cada medicamento é definido um ponto de encomenda, baseado nas estimativas de consumo e condições logísticas. São indicadores e parâmetros de gestão comuns, o índice de rotação de *stocks*, os *stocks* máximo e mínimo e o ponto de encomenda. Assim, são geradas continuamente listagens de produtos que atingem ou estão abaixo do ponto de encomenda, analisadas e atualizadas diariamente pelo farmacêutico afeto ao setor, que efetua os pedidos de compra (via aplicação SGICM), mais tarde aprovados pelo Serviço de Logística Hospitalar (SLH), responsável por emitir notas de encomenda junto dos fornecedores, e monitorizar a entrega na data pretendida. Se o pedido for urgente é entregue num espaço de 48 horas.

Como auxiliar na gestão de *stocks* é utilizado o método ABC, que permite a categorização de produtos por ordem de relevância de consumo. A classe A compreende 80% do valor consumido (p. ex. paracetamol injetável, com um consumo médio de 2000 frascos por mês), e as classes B e C representam 15% e 5% do valor consumido, respetivamente. Regra geral as encomendas são concretizadas para 1 mês de consumo, com exceção de soros e injetáveis com grande rotatividade, pelo espaço limitado para armazenamento.

A avaliação e seleção de fornecedores constitui um critério de qualidade com impacto na atividade dos SFH. Preza-se desde logo, o cumprimento das condições contratuais e prazos de entrega, a facilidade de contacto e a disponibilidade para entregas urgentes.

No decorrer do estágio tive oportunidade de acompanhar a análise de pedidos de compra, e o registo de um empréstimo para a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Para além disso, auxiliei na transferência de um dispositivo médico (sutura líquida) do SLH para os SFH, para o qual foi criada uma designação e gerado espaço nos sistemas de fornecimento automatizado, Pyxis®, dos serviços de Urgência Geral e Urgência Pediátrica.

### **2.1.1. Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR)**

A autorização de comercialização de medicamentos, inclui três tipos: a autorização de utilização excepcional de medicamentos (AUE), a autorização de utilização de lotes de medicamentos em rutura de fornecimento e sem alternativa terapêutica (AUE de lote) e a autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal, ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido (SAR).<sup>[77]</sup>

Quando são necessários determinados medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, ou com AIM mas que não estejam efetivamente comercializados, é possível realizar um pedido de AUE junto do INFARMED. Este deve ser entregue devidamente fundamentado e assinado pelo diretor clínico ou entidade equivalente da instituição de saúde, e acompanhado pelo respetivo parecer da CFT.

Um pedido de AUE deve abranger, obrigatoriamente, os seguintes elementos <sup>[77]</sup>:

- a) Identificação da instituição de saúde onde o medicamento vai ser utilizado;
- b) Identificação do medicamento (composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, forma farmacêutica, apresentação);
- c) Identificação do fabricante, país de fabrico, libertador de lote e respetivo país, distribuidor no país de procedência, distribuidor em Portugal e alfândega (se aplicável);
- d) Indicação do preço do medicamento por unidade e estimativa da despesa total;
- e) Identificação do titular de AIM e país de registo do medicamento, no caso de pedido de AUE ao abrigo de AIM num Estado-Membro da UE;
- f) No caso de pedido de AUE ao abrigo de AIM em país terceiro, cópia de AIM obtida no país de origem ou preferencialmente da última renovação, acompanhadas quando aplicável, de documento comprovativo de que a AIM se mantém válida; ou em alternativa, certificado de exportação modelo OMS, identificando o titular de AIM;
- g) Cópia atualizada do Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou, quando não exista, cópia de documento equivalente;

- h) Caso o medicamento seja adquirido ao abrigo de AIM em país terceiro, comprovativo de fabrico por entidade devidamente autorizada no respetivo país e de acordo com normas, no mínimo equivalentes às boas práticas de fabricação (BPF), fixadas no âmbito da Comunidade Europeia (CE).

## **2.2. Receção e conferência de encomendas**

A receção e conferência dos produtos adquiridos é realizada por um TAF, que conta com o apoio de um funcionário do SLH, num espaço independente, próximo do armazém central e com acesso direto ao exterior (tal como definido no Manual de Farmácia Hospitalar). [74] Esta zona integra uma bancada equipada com um computador, que possibilita o registo informático das encomendas destinadas aos SF; um frigorífico, onde são armazenados produtos termolábeis que aguardam conferência, e uma estante reservada aos medicamentos citotóxicos, rececionados em separado.

Os medicamentos hemoderivados devem chegar acompanhados pelo respetivo boletim de análise e Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), emitidos pelo INFARMED, que ficam arquivados junto da fatura em dossier específico. Já os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas devem ser entregues juntamente com o duplicado do Anexo VII, assinado pelo fornecedor (diretor técnico do laboratório). Para as matérias-primas são exigidos o boletim de análise e ficha de segurança.

Para além da conferência, registo e arquivo da documentação técnica, é fundamental conferir os produtos rececionados em termos qualitativos e quantitativos, incluindo lotes e prazos de validade; averiguar a correspondência entre a guia de remessa/fatura e a nota de encomenda, bem como o cumprimento das condições de transporte.

Durante o estágio pode acompanhar o processo de receção e conferência de encomendas.

## **2.3. Armazenamento**

Os SFH do CHUCB dispõem de vários armazéns nomeadamente, armazém central (10), armazém da dose unitária (12), da farmacotecnia (13) e do ambulatório (20), armazém de quarentena (18), armazém do Hospital do Fundão (11) e ainda, sistemas Pyxis® de armazenamento e distribuição de medicamentos.

O armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde é projetado por forma a garantir as condições necessárias de segurança e estabilidade, tendo em conta determinadas particularidades e requisitos legais. Nesse sentido, as diferentes áreas de armazenamento são

dotadas de ventilação, proteção da luz solar direta, iluminação, temperatura e humidade controladas (temperatura abaixo dos 25°C, humidade inferior a 60%).<sup>[78]</sup>

No armazém 10, centro de distribuição dos demais armazéns, os medicamentos estão dispostos em armários rotativos (módulo A a N), ordenados por ordem alfabética de princípio ativo e crescente de dosagem e prazo de validade, respeitando o princípio FEFO “*First Expired - First Out*”. Para além dos módulos gerais temos secções específicas destinadas a colírios, material de penso, antibióticos, anestésicos, tuberculostáticos, medicamentos de ambulatório, hemoderivados, antineoplásicos orais, contraceptivos, leites para uso pediátrico, produtos para estomatologia, antirretrovirais e dietas/suplementos. Os medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas estão afetos aos cofres 1 e 2, de dupla fechadura de segurança e acesso restrito, com prateleiras que permitem a sua correta separação e identificação. Adicionalmente, a bancada do armazém integra uma coluna de gavetas que inclui medicamentos de maior rotação como por exemplo, paracetamol e pantoprazol.

Também pertencentes ao armazém central (10) temos:

- As arcas 1 e 2, com sistema de controlo e registo de temperatura, onde estão armazenados medicamentos e reagentes termolábeis, entre 2-8° C;
- O armazém 120, que compreende os injetáveis de grande volume, antissépticos e desinfetantes;
- Uma divisão destinada a produtos inflamáveis, devidamente isolada e equipada com sistema de ventilação e deteção de fumos, chuveiro de teto acionado por alarme, extintor, sinalética apropriada, instalação elétrica do tipo antideflagrante e limitadores de eventuais derrames (prateleiras com rebordo anti-derrame, piso impermeável e rebaixado com ralo para esgoto).<sup>[78]</sup>

Os medicamentos citotóxicos, pelo seu risco biológico, encontram-se ao nível do armazém 13, em estantes devidamente sinalizadas com uma fita vermelha e branca e acompanhados do respetivo *kit* de derrames/exposição acidental. As matérias-primas utilizadas na manipulação são armazenadas no próprio laboratório, e os produtos em quarentena ao nível do armazém 18. Medicamentos fotossensíveis são guardados em gavetas com revestimento opaco, envolvidos por papel de alumínio, e diferentes dosagens de um mesmo medicamento encontram-se sinalizadas por meio de um sistema de semáforos, no qual o verde indica a dosagem mais baixa, o amarelo a(s) dosagem(s) intermédia(s) e o vermelho a dosagem mais elevada. Os medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes (medicamentos LASA), encontram-se convenientemente identificados por meio de alterações no grafismo da DCI, com inserção de letras maiúsculas.<sup>[79]</sup> De referir que são impressos rótulos para cada medicamento com a respetiva Denominação Comum Internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica, lote e prazo de validade.

Durante o estágio tive oportunidade de participar no armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, após a sua receção e conferência.

### **2.3.1. Controlo de *stocks* e validades dos armazéns**

O controlo quantitativo e qualitativo do *stock* físico que integra os armazéns dos SF do CHUCB, assume um papel preponderante na qualidade global dos cuidados prestados, bem como na minimização de custos e desperdício. Nesse sentido, são efetuadas auditorias internas ao *stock* dos diferentes armazéns, com a seguinte periodicidade <sup>[80]</sup>:

- Armazém central (10) – terças, quartas e sextas-feiras;
- Armazém de grandes volumes e desinfetantes (120) – sextas-feiras;
- Armazém 12 – bimensalmente ao *stock* dos medicamentos termolábeis e nutrição entérica. Mensalmente são contabilizados produtos, tendo em conta a classificação ABC, e outros medicamentos que sejam pertinentes, registados em impresso próprio;
- Armazéns 13 e 20 – semanalmente é realizada uma auditoria total do *stock*;
- Armazém 11 – semanalmente.

As contagens resultantes são confrontadas com o *stock* informático e caso existam discrepâncias, são conferidas entre armazéns e corrigidas.

No que respeita ao controlo de validades, mensalmente é impressa uma listagem de todos os produtos com validade a expirar dentro de 4 meses, posteriormente rubricada e datada pelo responsável da verificação. Registados os produtos e respetivas quantidades em impresso próprio, os dados são introduzidos no servidor dos SF. Por fim, o farmacêutico responsável pela logística analisa a informação e toma as medidas necessárias junto dos fornecedores ou outros hospitais, por forma a escoar os produtos sem viabilidade de consumo até ao término da validade. Artigos aceites pelos fornecedores (após contato estabelecido pelo SLH), para crédito ou troca, são transferidos para o armazém informático 202 e posteriormente, enviados ao SLH acompanhados do respetivo impresso de transferência. Já os produtos cuja validade expirou são transferidos para o armazém quarentena (18), para posterior devolução ou abate. Assim, até ao dia 10 de cada mês o farmacêutico responsável pelo setor, encaminha para o SLH uma listagem de medicamentos propostos para abate, processo levado posteriormente a cabo na presença do farmacêutico e colaborador da Logística, numa data previamente definida.<sup>[80]</sup>

No caso particular do armazém 11, afeto à unidade de farmácia ambulatório do Hospital do Fundão, aquando da receção dos medicamentos são registados informaticamente por nome genérico e quantidade, aqueles que possuam um prazo de validade inferior a 1 ano. Adicionalmente, no final de cada mês, são transferidos para o armazém 18 todos os artigos cuja validade tenha expirado.<sup>[80]</sup>

Neste âmbito, tive oportunidade de auxiliar na contagem dos produtos existentes ao nível dos armazéns 10 e 20.

## 2.4. Gestão de gases medicinais

Dependendo da sua indicação de utilização, os **gases medicinais** são genericamente classificados como medicamentos ou dispositivos médicos.<sup>[81]</sup> Enquanto medicamentos definem-se como *“gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico in vivo ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinadas a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes.”*<sup>[82]</sup>

O estado físico dos gases nomeadamente, estado gasoso (“gases permanentes”, ou seja, gases que se mantêm no estado gasoso nas condições normais de pressão e temperatura (PTN) 1 bar absoluto e 0°C, como por exemplo o oxigénio, azoto e hélio medicinais), sólido (p. ex. gelo seco – CO<sub>2</sub>), liquefeito com coexistência de uma fase gasosa ou líquido a temperaturas muito baixas (criogénicos), condiciona necessariamente a sua forma de embalagem (p. ex. cilindros, reservatórios criogénicos) e respetivo circuito.<sup>[81]</sup>

O farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística, participando do circuito integrado dos gases medicinais no CHUCB, detém responsabilidade sobre os seguintes processos <sup>[81]</sup>:

- **Seleção**, supervisionada pela CFT que estabelece consensos de utilização e protocolos terapêuticos, de acordo com as indicações e posologias descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- **Aquisição** por parte dos SF, que participam ativamente nos procedimentos de negociação e contratação, com base na legislação nacional em vigor. Nos SF do CHUCB os pedidos são realizados semanalmente, às quartas-feiras. O fornecedor deve ter licença de fabrico ou distribuição por grosso e AIM, para o artigo em questão;
- **Receção**, que compreende uma conferência quantitativa e qualitativa dos cilindros (cor, etiqueta, serigrafia, lote, designação do cliente/local de entrega e especificações do produto). De referir que todo o pessoal envolvido, deve ter conhecimento dos procedimentos a seguir em caso de acidente (descritos na respetiva ficha de segurança). Aquando do abastecimento, deve ser registada a quantidade existente no reservatório

antes e após o processo, ficando a quantidade descarregada descrita na guia de remessa. Para além disso, deve ser verificada a limpeza, estado do cilindro e válvula;

- **Armazenamento**, da responsabilidade dos SF em colaboração com os Serviços de Instalação e Equipamento (SIE), que asseguram o controlo das condições de armazenamento de modo a garantir a segurança;
- **Gestão de stocks**, estando os SF responsáveis por garantir a cobertura das necessidades da unidade hospitalar, evitando ruturas e/ou excessos de *stocks*;
- **Distribuição**, que cumpre determinadas exigências legais, como a necessidade de todos os cilindros e válvulas neles instalados, estarem sujeitos a um controlo de rastreabilidade. Também a movimentação interna de cilindros envolve alguns cuidados de segurança, devendo ser realizada por elementos afetos aos SF ou aos SIE, com formação adequada;
- **Manuseamento**, para o qual os SF e SIE são responsáveis por estabelecer as normas apropriadas de manipulação e supervisionar o cumprimento das mesmas. Precauções adicionais dependem da categoria do gás (inflamável, oxidante ou inerte), das suas propriedades individuais e dos processos em que é utilizado;
- **Monitorização**, uma vez que à semelhança de outros medicamentos, exigem que se assumam o mesmo compromisso de acompanhamento farmacoterapêutico e farmacovigilância. Nesse sentido, com o objetivo de alcançar uma utilização racional dos gases medicinais, os SF devem estabelecer protocolos de utilização com base no RCM e instruções de utilização; fomentar e colaborar na normalização do sistema de prescrição; analisar de forma crítica os consumos, e vigiar a atualização dos sistemas de distribuição de gases medicinais e respetivas plantas, em articulação com os SIE;
- **Controlo e supervisão**, estando ao encargo dos SF o arquivo dos registos e certificados de análise validados, das reclamações e devoluções; das notificações de recolha, das cópias dos contratos de fornecimento de bens e/ou serviços associados (manutenções, análise de tomadas, etc.); dos relatórios de manutenção validados e documentos associados (p. ex. aprovação da despesa pelo Conselho de Administração); dos relatórios de visita/autoinspeções às instalações, dos inventários de armazém, dos documentos de rastreabilidade na distribuição interna, dos originais dos protocolos e procedimentos internos implementados, entre outros.

### 3. Distribuição

A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde é a face mais visível da atividade farmacêutica, que frequentemente permite estabelecer contacto com os diferentes SC do hospital.<sup>[76]</sup> Os objetivos passam por assegurar a sua disponibilidade onde e quando necessário, gerir eficazmente as despesas inerentes, garantir a validação e cumprimento da prescrição; reduzir o tempo de enfermaria dedicado a tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos; diminuir erros relacionados com a distribuição e administração, e contribuir para a adesão terapêutica, tendo em vista os procedimentos legais envolvidos.

Os sistemas de distribuição podem dividir-se em distribuição para um serviço (p. ex., não personalizada) ou distribuição personalizada (p. ex., dirigida a um doente em específico).

### **3.1. Distribuição Tradicional**

A distribuição tradicional ou clássica foi um dos primeiros sistemas de distribuição a ser implementado nas Unidades Hospitalares Portuguesas. Consiste na reposição do *stock* pré-definido num determinado SC, determinado pelo Diretor do Serviço, Farmacêutico responsável pelo setor de aquisição e logística e Enfermeiro Chefe, atendendo às necessidades e características do respetivo SC. Nesse sentido, podem ser gravados perfis de consumo na aplicação informática, viabilizando desta forma as requisições eletrónicas.

Os pedidos são efetuados pelo Enfermeiro Chefe e posteriormente, rececionados e preparados por um TAF ou Assistente Operacional (AO), sob supervisão. Em seguida, é realizada a conferência, imputação no sistema informático e entrega dos produtos ao SC requisitante. Por norma, os pedidos de reposição de *stock* são atendidos no próprio dia, com exceção daqueles realizados após as 14 horas ou aos fins de semana, que passarão para o dia útil seguinte.

Algumas das desvantagens deste sistema prendem-se com a acumulação de medicamentos nas enfermarias, tempo excessivo consumido pelo pessoal de enfermagem na separação da medicação, e ausência de interpretação e validação da prescrição médica por parte do farmacêutico, potenciando assim o risco da ocorrência de interações medicamentosas, erros de dose administrada, reações adversas e incompatibilidades. Por outro lado, possibilita a administração praticamente imediata da medicação, desde que disponível no *stock* da enfermaria, economizando recursos humanos e materiais. Contudo, em termos económicos tende a ser desfavorável para a instituição, uma vez que mais facilmente ocorrem desvios de medicação, reposições inadequadas e prazos de validade expirados.

Durante o estágio, tive oportunidade de auxiliar na preparação da medicação a enviar para os diversos SC.

### **3.2. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados**

Neste sistema de distribuição de medicamentos, a reposição dos *stocks* é realizada atendendo à periodicidade, e composição qualitativa e quantitativa de medicamentos e produtos de saúde, estabelecida pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respectivos SC. Os pedidos de requisição são efetuados pelo enfermeiro do serviço, via manual ou eletrônica, sendo esta última preferível pela facilidade de pesquisa, simplificação dos procedimentos administrativos, minimização de erros e implementação de políticas de qualidade.<sup>[76]</sup>

Os medicamentos que pelas suas características ou por imperativos legais, requeiram um controlo apertado por parte dos SF, devem ser requisitados individualmente, por medicamento e por doente (p. ex. medicamentos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos). Também os gases medicinais, sob a responsabilidade da FH em articulação com o SIE, devem respeitar um circuito próprio definido pela legislação nacional e diretrizes de gestão.

Constituem vantagens deste sistema, o baixo investimento inicial inerente à sua implementação, a redução do tempo investido por parte dos SF e a possibilidade de estimar consumos por serviços. Como desvantagens destacam-se a ausência da intervenção do farmacêutico nos processos de interpretação e validação dos casos clínicos; o elevado tempo que a equipa de enfermagem dedica a aspetos burocráticos, em detrimento do tempo dedicado ao doente; os elevados custos imobilizados em *stocks*, e a maior probabilidade de ocorrerem prazos de validade expirados.

### **3.2.1. Distribuição semiautomática através do sistema Pyxis®**

O sistema semiautomático de distribuição, Pyxis®, contribui para uma gestão segura, eficiente e descentralizada de medicamentos. É composto por um sistema de registo biométrico (por impressão digital), ecrã tátil e diferentes módulos/gavetas onde os medicamentos são armazenados segundo as suas características e volume ocupado. No CHUCB, encontra-se implementado em quatro SC particularmente, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Bloco Operatório, Urgência Geral e Urgência Pediátrica.

Este sistema permite reduzir o tempo que os enfermeiros dedicam à manutenção e gestão de *stocks*, bem como erros relacionados com a medicação. Para além disso, a elevada segurança e controlo associada por exemplo, ao reconhecimento de quem participa no circuito do medicamento (desde a reposição à dispensa), constitui uma mais-valia. Também o facto de os medicamentos pretendidos serem retirados do Pyxis® pelo nome do doente, gera informação atualizada acerca do consumo e das existências, melhorando assim a capacidade de adaptação dos *stocks* às reais necessidades de cada SC. Nesse sentido, quando um medicamento atinge o valor mínimo de *stock*, passa a figurar na listagem de mínimos, que contempla o nome do medicamento, a quantidade mínima e máxima que a gaveta pode conter, a quantidade atual, e aquela que deve ser repostada.

Todavia, a utilização deste sistema não é isenta de falhas, pelo que a formação contínua, implementação de protocolos de controlo de *stocks* e condições de armazenamento, bem como a promoção da comunicação entre profissionais de saúde, assume um papel fundamental. Algumas das desvantagens prendem-se com os elevados custos de investimento e manutenção; a reposição e limpeza dos equipamentos, e a possibilidade de avaria do sistema.

Resumidamente, aquando da reposição, o TAF afeto à logística deve inserir o seu número mecanográfico e impressão digital; selecionar os medicamentos que vão ser repostos e por fim, introduzir os medicamentos na estação pela ordem que aparece no ecrã. Os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados são repostos pelo farmacêutico responsável. A calendarização semanal definida para a reposição é a seguinte:

- Bloco Operatório: segundas e quintas;
- Urgência Geral, Urgência Pediátrica e UCAD: segundas, quartas e sextas;

A propósito do controlo de validades, mensalmente é emitida e confirmada uma listagem de produtos cuja validade esteja a caducar, averiguando a possibilidade de estes poderem ser escoados noutra serviço ou trocados. No final do mês, todos os medicamentos com prazo de validade expirado são transferidos informaticamente para o armazém 10, a partir do qual é criado, impresso e arquivado em pasta própria, o registo de consumo e a lista de medicamentos a caducar.<sup>[83]</sup>

Aquando da limpeza trimestral, a estação é inventariada na totalidade, confrontando e acertando se necessário, o *stock* informático da estação Pyxis® com o dos SF. Para além disso, nos dias estipulados para a reposição, os produtos envolvidos são também contabilizados.<sup>[83]</sup>

No decorrer do estágio, tive oportunidade de participar da reposição semanal de todos os SC abrangidos por este sistema, e assistir ao processo de dispensa de medicamentos.

### **3.2.2. Distribuição por carregamento e troca de carros**

No CHUCB, dispõem de carros de reposição de *stocks* por níveis, os seguintes SC: Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia em Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER).

De uma forma geral, aquando da receção de um carro, o TSDT analisa os fármacos nele existentes, por forma a dispensar as quantidades necessárias para atingir o *stock* máximo. De seguida, é realizada a imputação de fármacos ao SC, utilizando um leitor ótico. Por fim, o carro abastecido é entregue por um AO, que recolhe aquele que se encontra no serviço.<sup>[84]</sup>

Sempre que os carros de reposição dão entrada na FH, devem ser limpos com um toalhete descartável embebido em álcool a 70°. Mensalmente, é efetuada a limpeza do exterior das cassetes e armação, por meio húmidos, com recurso a um toalhete descartável embebido em água e detergente, que deve ser substituído aquando da transição de uma estrutura para a outra. Na finalização, é utilizado um toalhete embebido em álcool a 70°. Semestralmente, as cassetes são higienizadas recorrendo à máquina de lavar, com detergente apropriado (distribuído pelo SLH), ou manualmente.<sup>[85]</sup>

### 3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) (implementado nos serviços apresentados na Tabela 13), visa garantir o acesso a medicamentos e produtos de saúde, a utentes em regime de internamento, para um período de 24 horas. Envolvendo a prestação de cuidados farmacêuticos, surge como imperativo para acrescentar segurança ao circuito do medicamento, melhor caracterizar o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir riscos de interações, reduzir custos inerentes e desperdícios, e ainda o tempo dedicado por parte das equipas de enfermagem à gestão e preparação de medicamentos, otimizando assim todo o processo.

**Tabela 13** - Serviços do CHUCB com DIDDU <sup>[86]</sup>

Hospital do Fundão	Hospital da Covilhã	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Medicina Interna</li> <li>✓ Medicina Paliativa</li> <li>✓ Unidade de Infeciologia</li> <li>✓ Psiquiatria e abuso de substâncias alcoologia</li> <li>✓ Unidade de hospitalização domiciliária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Obstetrícia</li> <li>✓ Ortopedia</li> <li>✓ Pediatria Médica</li> <li>✓ Pneumologia</li> <li>✓ Psiquiatria e abuso substâncias agudos</li> <li>✓ Unidade de AVC</li> <li>✓ UCAD</li> <li>✓ UCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cirurgia 1</li> <li>✓ Cirurgia 2</li> <li>✓ Especialidades Cirúrgicas</li> <li>✓ Especialidades médicas</li> <li>✓ Gastreenterologia</li> <li>✓ Ginecologia</li> <li>✓ Medicina 1</li> <li>✓ Medicina 2</li> </ul>

O processo tem início com o pedido da medicação, via prescrição médica eletrónica ou em casos excepcionais manual, a qual é recolhida e transcrita para o SGICM, que incorpora um registo individualizado e informatizado da medicação que cada doente recebe enquanto estiver

internado, permitindo assim monitorizar a terapêutica. Segue-se a validação da prescrição pelo farmacêutico, momento em que importa considerar algumas informações adicionais nomeadamente, estado clínico atual do doente, antecedentes relevantes e medicação habitual. Pretende-se analisar com base no perfil individual do doente, a coerência da solicitação particularmente em termos de regime posológico, possíveis interações e incompatibilidades, ou falhas no cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. De referir que as prescrições de antibióticos de uso restrito, devem chegar acompanhadas pela respetiva justificação.

Posto isto, não sendo necessário contactar o médico assistente a fim de esclarecer eventuais dúvidas, o farmacêutico encarrega-se de gerar mapas de preparação da medicação, posteriormente enviados para os sistemas semiautomáticos Kardex e FDS (*Fast Dispensing System*), que possibilitam minimizar erros e tempo destinado a esta tarefa; melhorar a qualidade do trabalho executado, e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição. Sempre que for necessário repor o *stock* de apoio do armazém 12 (sala de distribuição de dose unitária, Kardex e/ou FDS) é concretizado, pelo TSDT, um pedido de requisição ao armazém central.

Aquando da preparação da medicação, o TSDT em colaboração com o AO, começa por identificar individualmente cada gaveta de medicação com uma etiqueta (informática ou manual), que inclui dados relativos ao doente tais como, nome, número do processo, data de nascimento, serviço hospitalar, número da cama e data. No caso de existirem nomes semelhantes ou que suscitem confusão, é aplicada uma outra etiqueta que remeta para o alerta “Nomes Idênticos”. A medicação não enviada desta forma, deve chegar igualmente identificada e, em situações de rutura de *stock* é adicionada uma etiqueta no interior da gaveta, por forma a notificar o serviço. Já a dispensa de pedidos urgentes pode ser realizada pelo farmacêutico ou pelo TSDT, devendo assegurar a terapêutica até ao envio subsequente de medicação. A conferência aleatória da medicação bem como a imputação dos consumos é levada a cabo pelo farmacêutico que, quando aplicável, identifica as doses parciais de medicamentos injetáveis, recorrendo a uma etiqueta com a designação “Dose Parcial”.<sup>[86]</sup>

Por fim, os medicamentos são entregues pelo AO que deve assegurar um transporte seguro e adequado dos mesmos, com recolha dos módulos de medicação do dia anterior. A título de exemplo, os medicamentos termolábeis (p. ex. insulinas) são retirados do frio imediatamente antes da entrega e transportados com um termoacumulador, de modo a garantir a manutenção da cadeia de frio. Qualquer falha detetada após conferência pelo pessoal de enfermagem, deve ser comunicada por escrito à farmácia, até 2 horas após a entrega da medicação.<sup>[86]</sup>

Os SF asseguram a entrega da medicação prescrita *online* até às 19 horas nos dias úteis e até às 17h ao fim de semana. Após este horário os SC devem proceder à requisição informática da medicação que necessitem até ao envio da próxima dose unitária. Para o hospital do Fundão é enviada a medicação prescrita *online* até às 17 horas nos dias úteis e até às 16 horas ao fim de

semana, sendo o transporte realizado pelos motoristas do CHUCB que procedem à devolução das cassetes de medicação do dia anterior. Os medicamentos não administrados devem ser devolvidos aos SF, devidamente identificados, para que o TSDT os possa contabilizar e reverter informaticamente no perfil do doente. Assim, é emitida uma listagem de revertências, por serviço e data de devolução, utilizada na conferência pelo AO que arruma, por fim, os medicamentos no *stock* da sala de dose unitária. [86]

No que remete para o *stock* de medicamentos, a fim de garantir a rastreabilidade dos medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, todos os movimentos associados incluindo transferências, imputações ou revertências, incluem o registo do lote. Para o efeito, encontram-se sinalizados nos locais de armazenamento com o seguinte símbolo (Figura 23):



**Figura 27** - Símbolo que assinala a obrigatoriedade do registo de lote [86]

Em suma, as atividades neste setor vão muito para além da validação e dispensa dos diferentes pedidos. Por exemplo, num primeiro momento da manhã são adicionadas às prescrições médicas, informações destinadas a doentes com observações na dieta como sejam, presença de sonda nasogástrica (SNG) ou sonda diretamente colocada no estômago através da parede abdominal, gastrostomia endoscópica percutânea (PEG). Para o efeito existe uma tabela resumo, ordenada alfabeticamente e aberta a atualizações, que reúne tópicos relacionados com a reconstituição dos medicamentos, isto é, se requerem ou não trituração, dispersão, etc. No final do processo são registadas as intervenções, descrevendo o total de doentes abrangidos e o farmacêutico que validou.

Neste âmbito, tive oportunidade de complementar vários pedidos com informações relevantes, e adicionar à tabela resumo fármacos em falta, particularmente:

- Ropinirol comprimidos – “SNG: Pulverizar e dispersar em 15-20 mL de água e administrar”;
- Levodopa + Carbidopa 50/200 mg comprimidos – “SNG: Não é recomendado triturar. São comprimidos de libertação prolongada”.

Em termos de bibliografia recorri ao “Guía para la administración de medicamentos a pacientes con problemas de deglución” – 2ª edición 2021, Servicio de Farmacia Hospital Universitario La Paz (Madrid), que agrupa os fármacos de acordo com a classificação ATC.

Um outro objetivo também prioritário, consiste em passar a tradicional as multidoses recentemente dispensadas (p. ex. inaladores, canetas de insulina, xaropes), bloqueando assim a sua saída em repetição. Também prescrições em SOS (p. ex. paracetamol comprimidos), podem ficar sujeitas a este regime, dado que os SC costumam ter um pequeno *stock* disponível.

Continuamente, aquando da entrada de um novo doente, são elaboradas reconciliações terapêuticas – *“Processo de avaliação do regime terapêutico de um doente, sempre que há alteração do mesmo, com o objetivo de evitar erros de medicação, tais como omissões, duplicações, doses inadequadas, interações, assim como problemas de adesão. Este processo deve incluir a comparação entre a medicação atual e o regime terapêutico prévio e deve ocorrer em cada momento da transição entre cuidados de saúde, em que a medicação é ajustada, tendo ainda em conta a automedicação.”* (Boletim do CIM – Reconciliação da Medicação: um Conceito aplicado ao Hospital).<sup>[87]</sup> Neste âmbito, importa assinalar o nome do doente e farmacêutico responsável, o SC no qual está inserido, a data e as observações resultantes do estudo. Tive possibilidade de concretizar várias reconciliações terapêuticas, com posterior discussão e esclarecimento de dúvidas junto dos farmacêuticos afetos ao setor, atividade que requerendo um trabalho produtivo de pesquisa me permitiu consolidar, atualizar e aplicar conhecimentos científicos à luz da prática clínica. Deparei-me com suspensões intencionais da medicação, conduzidas pelos próprios médicos, indicando por exemplo:

- Quadro de rabdomiólise (síndrome clínica que envolve a rutura do tecido muscular esquelético), que impossibilita continuidade de tratamento com atorvastatina;
- Interrupção da pregabalina, justificada por insuficiência respiratória grave ou possível taquifilaxia (fenómeno de rápida diminuição do efeito de um fármaco em doses consecutivas).

Fui também sensibilizada para a necessidade de avaliar com especial atenção, fármacos com potencial para comprometer a função renal, como por exemplo a associação Piperacilina + Tazobactam. Para além de RCMs, disponibilizados pelo INFARMED, explorei bibliografia auxiliar nomeadamente, o manual “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016” (46 th Edition), que reúne um capítulo dedicado aos “Renal Impairment Adjustments”, onde podemos encontrar relações fundamentadas entre intervalos de clearance da creatinina/taxas de filtração glomerular e doses de antibióticos.

Pude aperceber-me de casos em que são utilizados determinados fármacos, em detrimento de quadros clínicos já instalados, suscetíveis de ocasionarem complicações subsequentes. Por exemplo, um doente que apesar de apresentar insuficiência respiratória moderada, estava a fazer uma benzodiazepina com o propósito de controlar a privação alcoólica a que estava sujeito, conjuntamente com tiamina (vitamina B1) - dado que os hábitos etílicos tendem a diminuir significativamente a sua absorção. Por outro lado, existe medicação crónica que acaba por ser

descontinuada em contexto de internamento, como é o caso dos bifosfonatos (classe de medicamentos que previne a diminuição da densidade mineral óssea) na osteoporose, visto que tendem a acumular-se nos ossos por anos.

Durante as duas semanas em que contactei com esta secção, tive também possibilidade de atualizar um conjunto de listagens orientadoras, mais concretamente:

- “Medicamentos conservados de 2 a 8 °C que não necessitam de refrigeração após abertura da embalagem”;
- “Insulinas disponíveis para prescrição no CHUCB”;
- “Diets entéricas e suplementos disponíveis para prescrição no CHUCB”;
- “Conversão de mL em gotas nas soluções orais existentes no CHUCB”;
- “Pós/ Granulados para administração oral/ retal distribuídos em unidose pelos Serviços Farmacêuticos”.

E ainda de participar de três visitas clínicas (unidades de medicina, cirurgia e AVC), nas quais acompanhei diversas histórias clínicas e abordagens/contributos de equipas multidisciplinares, que se reúnem periodicamente para debater assuntos relacionados com a oferta de cuidados personalizados e efetivos aos utentes.

### **3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório**

Os SF do CHUCB efetuam a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e ainda, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência. Neste âmbito estão compreendidos medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo Conselho de Administração.<sup>[88]</sup>

Este tipo de distribuição, decorre da necessidade de haver um maior controlo e vigilância face a determinadas terapêuticas, em consequência de reações adversas graves; de assegurar a adesão à terapêutica (principalmente no contexto de patologias crónicas) e também pelo facto de certos medicamentos só serem comparticipados a 100%, quando dispensados pelos SF hospitalares. A maior parte dos medicamentos aqui dispensados, são disponibilizados apenas a nível hospitalar, já que estão classificados como medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR), ou não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM), tendo sido obtidos por meio de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE). Resumidamente, os doentes podem privilegiar de administrações em ambiente familiar sem terem que, forçosamente, se deslocarem ao hospital, aumentando a comodidade e reduzindo paralelamente os custos e riscos inerentes a possíveis internamentos.<sup>[88]</sup>

O setor ambulatorio dos SF funciona, no Hospital Pêro da Covilhã, de segunda a sexta-feira das 9 às 17 horas (sempre que possível, com dois farmacêuticos), e no Hospital do Fundão à segunda e quinta-feira, das 10-13h e das 14-16h.

O espaço afeto a este serviço compreende condições adequadas para a conservação e dispensa de medicamentos, bem como instalações reservadas que possibilitam um atendimento individualizado dos doentes. Encontra-se equipado com câmaras frigoríficas, armários de medicação, um cofre para aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e ainda, um sistema de dispensa automática de medicamentos (Consis®), destinado a armazenar e dispensar produtos de laboratório definido, geralmente com maior frequência de dispensa. Este sistema tem a vantagem de permitir ao farmacêutico, dedicar mais tempo à prestação de informação ao doente, ao invés de preparar medicação; facilitar a gestão de stocks, e otimizar o espaço destinado ao armazenamento de medicamentos. Em termos de desvantagens destacam-se os aspetos relacionados com a manutenção, limpeza e reposição do aparelho, bem como a possibilidade de avaria do sistema.

As atividades neste setor são auxiliadas por um programa informático, transversal a toda a farmácia (*Glintt Healthcare Solutions, S.A.*), capaz de assegurar a confidencialidade dos dados, nomeadamente:

- Nome, número do processo e entidade financiadora (subsistemas, seguros privados), morada, contacto telefónico do doente;
- Consultas efetuadas e respetivas datas;
- Médico prescritor;
- Farmacêutico responsável pela dispensa dos medicamentos;
- Medicamentos dispensados, respetivas datas e centro de custo;
- Diploma legal ou autorização do Conselho de Administração ao abrigo da qual é efetuada a dispensa do medicamento;
- Histórico farmacoterapêutico do doente;
- Notas pertinentes, deixadas pelo farmacêutico, acerca do doente e sua história farmacoterapêutica;
- Avaliação da adesão à terapêutica (através do cálculo da *compliance*).

De uma forma geral, o processo tem início com uma prescrição médica eletrónica emitida por um médico do CHUCB (exceto as situações contempladas na Portaria nº 48/2016, de 22 de março), devidamente validada por um farmacêutico hospitalar, que verifica a autorização da prescrição. Nesta devem constar os seguintes elementos: identificação do doente e nº de beneficiário; identificação do médico prescritor, data de emissão, designação do(s) medicamento(s) (DCI ou nome genérico), dose, posologia, forma farmacêutica, e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica. Uma vez autorizada, inicia-se a preparação e conferência da medicação (embalagem, rótulo, lote, prazo de validade). No

momento da dispensa, importa ceder informação escrita e verbal ao utente ou prestador de cuidados, com o objetivo essencial de promover uma correta utilização dos medicamentos e fomentar a adesão à terapêutica. Por fim, o farmacêutico procede ao registo da medicação dispensada no processo informático do doente, onde inclui o centro de custo, o número de unidades dispensadas e respetivos lotes. O próprio sistema regista a data da dispensa e identificação do farmacêutico responsável, gerando um número de imputação correspondente a cada cedência.

Sempre que a duração do tratamento seja superior a 1 mês, são efetuadas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a 1 mês de tratamento. Com a pandemia COVID-19 e mediante autorização do INFARMED, surgiu a possibilidade de alargar este período por mais um mês. Pode ainda dar-se o caso de cedência até à data da próxima consulta, essencialmente motivada pelas dificuldades de deslocação dos doentes aos SF, tendo em vista as necessidades e consumos globais, o *stock* existente e a *compliance*. No caso da terapêutica antirretrovírica, direcionada para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), tal como disposto no Despacho n.º 13447-B/2015, a dispensa pode ser concretizada para períodos superiores a 1 mês, segundo critério médico. O mesmo acontece para determinados atendimentos em contexto de planeamento familiar.<sup>[84,85]</sup> Podem também ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, desde que ao abrigo da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março.<sup>[88]</sup>

Com base na legislação em vigor, as patologias legisladas no que respeita à cedência de medicamentos pela Farmácia Hospitalar (FH) a doentes em regime de ambulatório, são as seguintes:

- Foro oncológico
- Foro psiquiátrico
- Insuficiência Renal Crónica
- Medicina de Transplantação (Renal e Cardíaca)
- Seropositivos (VIH/SIDA)
- Esclerose Múltipla
- Esclerose Lateral Amiotrófica
- Hepatite C
- Fibrose Quística
- Doença de Machado Joseph
- Acromegália
- Hemofilia
- Paramiloidose
- Planeamento familiar
- Hormona do Crescimento
- Tuberculose
- Artrite Reumatóide
- Síndrome de Allagille e Fallot
- Síndrome Lennox-Gastaut

Adicionalmente, é cedida medicação para algumas patologias não legisladas, tais como:

- Hipertensão pulmonar
- Hepatite B
- Osteoporose grave
- Transplantação (novos imunossuppressores e antivíricos)
- VIH/ SIDA (outros anti-infecciosos)

- Transplantados hepáticos e de intestino
- Outros (xaropes, papéis, colírios fortificados, AUE, Órfãos)

A primeira dispensa deve ser sempre realizada junto do doente, podendo nas visitas subsequentes a medicação ser cedida ao próprio ou ao cuidador, desde que apresente a sua identificação e a do doente. Para prescrições externas à instituição, nomeadamente associadas à Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, é exigido o respetivo modelo materializado. No caso dos doentes externos, deve ainda ficar registado no sistema informático o número da receita médica, bem como a identificação do médico prescriptor e local de prescrição. Continuamente, o doente deve ser sensibilizado acerca do custo da terapêutica e necessidade de adesão à mesma, sendo que para tratamentos que ultrapassem os 200 euros é inclusivamente emitido e entregue ao doente, um documento com o custo da medicação dispensada. Para além disso, deve ser esclarecido sobre o processo de monitorização da adesão, notificação de efeitos adversos, consequências do não cumprimento do plano terapêutico, não comparência às consultas ou ações em caso de perda dos medicamentos ou roubo, assinando posteriormente o Termo de Responsabilidade. Caso seja detetado um doente não aderente, o farmacêutico reporta a situação ao médico prescriptor (verbalmente ou por meio de impresso próprio).

Todas as cedências realizadas são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa, em termos de quantidade cedida, centro de custo e grupo ao qual se imputou a medicação, lote e n.º de imputação. Corrigida qualquer não conformidade, as receitas em formato de papel são arquivadas por especialidade e/ou medicamento, ficando as receitas em formato eletrónico disponíveis no sistema.

No decorrer do estágio, tive oportunidade de atualizar folhetos informativos, elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório e geralmente disponibilizados num primeiro contacto com o doente, para os diferentes princípios ativos dispensados. Nestes vêm descritos, numa linguagem simples e compreensível, informações como: nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções que devem ser tomadas aquando da administração; possíveis reações adversas e contacto telefónico dos SF. Pude também auxiliar na contagem semanal de medicamentos dos armazéns 20 e 11, e no seguimento farmacoterapêutico dos doentes.

### **3.5. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais**

#### **3.5.1. Hemoderivados**

Os medicamentos derivados do plasma humano constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas, estando a sua dispensa para os SC e doentes em regime de ambulatório, afeta ao setor ambulatório dos SF do CHUCB (à exceção do plasma

fresco congelado, distribuído pelo Serviço de Imuno-Hemoterapia). O Despacho n.º 1051/2000, de 30 de outubro, define os procedimentos de registo de todos os atos de requisição clínica, distribuição e administração destes medicamentos. O objetivo passa por identificar e registar os medicamentos hemoderivados administrados aos doentes, por forma a possibilitar a investigação de eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica desses medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.

A dispensa destes medicamentos para doentes em regime de ambulatório é feita mediante a apresentação da prescrição médica realizada em impresso próprio para o efeito (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, S. A.). O farmacêutico que receciona a respetiva requisição, confirma o correto preenchimento dos quadros A (identificação do médico prescritor e do doente) e B (requisição/justificação clínica) e valida a prescrição. Segue-se a dispensa do medicamento hemoderivado, com preenchimento do quadro C (Registo de Distribuição) do impresso acima referido, no qual é inserido o lote, laboratório de origem/fornecedor e n.º de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED. Cada medicamento fornecido segue etiquetado pelos SF com a identificação do doente e do serviço requisitante. O funcionário do serviço, responsável pela entrega, tem que escrever a data, assinatura e o seu n.º mecanográfico. Por fim, o farmacêutico responsável pela dispensa procede à imputação do medicamento hemoderivado fornecido, anotando na “Via Farmácia”, o n.º de registo dessa imputação. A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via Serviço” segue com o medicamento hemoderivado para o serviço requisitante, onde é preenchida pelo enfermeiro responsável pela administração e posteriormente, arquivada no processo clínico do doente.

Os produtos não administrados durante o tratamento são, no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação inscritas na embalagem, obrigatoriamente devolvidos aos SF. No caso da dispensa do medicamento hemoderivado se efetuar a um doente em regime de ambulatório (mediante prescrição médica), este deve escrever a data e assinatura na “Via Farmácia”, a qual ficará arquivada conjuntamente com a “Via Serviço”, nos SF.

### **3.5.2. Distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos**

Consideram-se Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), todos aqueles que incluem como princípio ativo uma substância constante nas tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Dadas as suas características particularmente, janelas terapêuticas estreitas, atuação ao nível do sistema nervoso central (capaz de gerar dependência) e legislação própria, requerem um controlo efetivo por parte dos SF. No CHUCB, estes medicamentos encontram-se devidamente armazenados em cofres com sistema de dupla fechadura.

Todos os movimentos efetuados entre os SF e os vários SC têm de ser registados num livro de registo/requisições (Modelo n.º 1509, designado por “Anexo X”), de venda exclusiva da

Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED. As folhas deste livro são de formato A5, autocopiativas e constituídas por original e duplicado. Cada requisição deve chegar preenchida com a identificação da substância ativa (DCI), forma farmacêutica, dosagem, quantidade prescrita, identificação do serviço requisitante e médico prescriptor, bem como a data da prescrição e n.º mecanográfico.

Aquando da dispensa, o farmacêutico responsável valida os registos efetuados e acrescenta dados como a quantidade cedida, o lote do medicamento em questão e a identificação do armazém proveniente (por norma armazém 20). De seguida, o AO assinala também a sua identificação, como forma de comprovativo de que a medicação foi levantada e, por fim, aceita o MEP conjuntamente com o duplicado deste anexo, sendo que a folha original permanece nos SF. Este processo envolve a imputação informática do consumo gerado, com registo do número de movimentação atribuído, por forma a possibilitar a sua rastreabilidade. No dia seguinte à data da dispensa, o farmacêutico procede à conferência de todas as requisições do dia anterior, posteriormente entregues à Assistente Técnica para que proceda aos registos necessários e recolha da assinatura do(a) Diretor(a) dos SF, ou substituto legal. Trimestralmente é então enviado ao INFARMED, uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de MEP, segundo modelo Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos devidamente aprovado pela autoridade competente, em suporte informático.

De referir que em cada requisição “Anexo X”, deve apenas constar uma substância ativa, para a qual o Enfermeiro adiciona a identificação do doente e respetivo número de processo clínico, dose do medicamento que foi administrada, data de administração e assinatura de quem administrou. Pode ser constituído um *stock* temporário nos SC, sendo para o efeito necessário substituir a identificação do doente pelo respetivo registo de constituição. O mesmo se aplica nas situações de devolução. No caso de desperdício ou quebra acidental, devem ser registados e assinados por dois Enfermeiros.

O serviço de Urgência Geral, Urgência Pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados (UCAD), e Bloco Operatório possuem um sistema de armazenamento Pyxis™, com um *stock* fixo de MEP. Quando é necessária reposição, recorre-se à listagem de consumo produzida pelo sistema, servindo como legal substituto do “Anexo X”, por autorização do INFARMED. O *stock* físico de MEP é confirmado semanalmente nos SF hospitalares, e mensalmente nos SC (indicador de qualidade).

Relativamente ao armazenamento de MEP, os SF do CHUCB dispõem no Hospital Pêro da Covilhã dos armazéns 10 e 20, e no Hospital do Fundão do armazém 11. As conferências de *stock* são realizadas semanalmente por um farmacêutico e AO, tendo por base o mapa de existências, gerado pela aplicação SGICM. Sempre que sejam detetadas não conformidades, são realizadas novas contagens dos medicamentos em causa e corrigidos os erros, averiguando a sua origem. Para os MEP distribuídos pelos diferentes SC, os farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório,

efetua mensalmente a verificação das validades e lotes. Regra geral, os medicamentos com validade mais curta são encaminhados para SC onde o seu consumo seja mais significativo, procurando assim evitar desperdícios.

## 4. Farmacotecnia

O setor de farmacotecnia do CHUCB é responsável pela preparação de medicamentos manipulados (fórmulas magistrais e oficinais), reembalagem de medicamentos para dispensa em dose unitária, preparação de doses individuais de medicamentos e produtos farmacêuticos não estéreis, preparação de misturas intravenosas, nutrição parentérica e outras preparações estéreis, e ainda de ciclos de quimioterapia oncológica.

### 4.1. Preparações estéreis

Os SF do CHUCB dispõem de duas salas de preparação, uma delas equipada com câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH), onde são preparadas soluções estéreis que não colocam em risco o operador (p. ex. nutrição parentérica e colírios); e outra com câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) (classe II, tipo B – sendo o ar expulso para o exterior, misturando-se com a atmosfera), pensada para garantir a proteção dos manipuladores, medicamentos (citotóxicos e biológicos) e ambiente.

O sistema modular de salas limpas *Misterium*, viabiliza o isolamento da área destinada à preparação de medicamentos, relativamente ao restante espaço afeto ao armazém da farmacotecnia (13), onde se encontra o *stock* de citotóxicos injetáveis, soros e outros medicamentos utilizados como pré-medicação em quimioterapia; material clínico necessário à manipulação, e o arquivo em suporte de papel e informático que apoia o setor. O acesso é restrito ao profissional de saúde envolvido na manipulação e ao AO que, no final de cada dia de trabalho, se encarrega da sua limpeza. Não sendo permitida a entrada e saída de pessoas durante a laboração, a comunicação com o operador poderá realizar-se através da membrana de comunicação. Este sistema divide-se em dois espaços distintos:

- **Pré-sala/antecâmara** – espaço onde o manipulador se equipa (bata, touca, máscara, cobre-sapatos e luvas) e efetua a lavagem e desinfeção das mãos; provido de lavatório, secador de mãos, equipamento de proteção individual, banco divisor de área em inox, espelho e contentor do lixo;
- **Sala principal** – área de trabalho, onde se localiza a câmara de fluxo de ar laminar vertical/horizontal.

A preparação de uma forma farmacêutica estéril tem por base uma prescrição médica, validada pelo farmacêutico responsável pelo setor da farmacotecnia ou pelo seu substituto. A partir das 17h e aos fins de semana e feriados, a validação fica a cargo do farmacêutico que receciona a prescrição. Torna-se importante analisar entre outros elementos, a identificação do doente a quem se destina (nome completo, nº do processo, idade, etc.), a composição da preparação requerida e a posologia. Neste âmbito, o farmacêutico deve avaliar a segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações, que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Sempre que surjam dúvidas deve contactar o médico prescritor.

As matérias-primas e materiais necessários à preparação, dão entrada na sala principal via *transfer* de dupla porta (que impossibilita a abertura simultânea das portas, por forma a evitar perturbações do sistema de pressões), previamente pulverizados com álcool a 70°. Ambas as câmaras estão equipadas com pré-filtros e filtros HEPA (*High-Efficiency Particulate Air*) ou filtros absolutos, constituídos por camadas de lã de vidro intercaladas com camadas de carvão ativado ou alumínio, capazes de reter 99,97% das partículas suspensas no ar maiores ou iguais a 0,3 micrómetros, incluindo ácaros, vírus e bactérias. Regra geral, a substituição dos pré-filtros e filtros HEPA é trimestral e anual, respetivamente. [90]

Os valores de pressão e temperatura são monitorizados e registados diariamente, num impresso afixado externamente ao sistema modular de salas limpas. Enquanto a temperatura se deverá manter inferior a 25 °C em ambos os sistemas de salas limpas, a pressão varia conforme o descrito na tabela abaixo (Tabela 14):

**Tabela 14** - Requisitos referentes ao sistema de pressões nas diferentes salas Misterium<sup>[90]</sup>

<b>Sala Limpa</b>	<b>Pressão da antecâmara (mmH<sub>2</sub>O)</b>	<b>Pressão da sala principal (mmH<sub>2</sub>O)</b>
Câmara de fluxo laminar horizontal	1-2 (+)	3-4 (++)
Câmara de fluxo laminar vertical classe II	> 1 (+)	<0 (-)

A limpeza e desinfeção das salas limpas (chão, cadeiras, portas/puxador, tabuleiro inox, *transfer*, banco inox divisor de área na antecâmara, lavatório inox e caixotes do lixo) é realizada diariamente por um AO, enquanto a limpeza e desinfeção dos painéis laterais internos e externos, tetos, mesas de apoio e caixas de plástico é feita semanalmente, com recurso a detergente alcalino e dicloroisocianurato, respetivamente. De referir que o material usado não deve gerar partículas. Por fim, os procedimentos devem ser registados em impresso

informatizado pelo AO, e validados pelo farmacêutico. Também as câmaras de fluxo laminar são sujeitas a limpeza e desinfeção diária e semanal.

#### **4.1.1. Preparação do manipulador**

Primeiramente, no vestiário dos SF, o operador deve equipar-se com a respetiva farda hospitalar e retirar eventuais acessórios (p. ex. relógio, anéis, pulseiras). No momento de entrada na pré-sala, deve colocar cobre-pés e fechar a porta o mais rapidamente possível. Segue-se a colocação dos equipamentos de proteção individual do mais “sujo” para o mais “limpo”, ou seja:

- 1) Colocar touca de modo a cobrir todo o cabelo e orelhas;
- 2) Colocar a máscara cirúrgica;
- 3) Efetuar a lavagem das mãos;
- 4) Colocar a bata esterilizada (impermeável, frente fechada, mangas compridas e punhos de elástico ou malha de forma a ficarem justos);
- 5) Efetuar a desinfeção das mãos com solução alcoólica;
- 6) Colocar luvas estéreis apropriadas para o manuseamento de formas estéreis (devem ser colocadas por cima dos punhos da bata).

Por fim, o profissional deve confirmar no espelho que se encontra devidamente equipado e entrar na sala principal, fechando a porta o mais rapidamente possível. Antes de iniciar a manipulação, deve desinfetar as luvas com álcool isopropílico estéril 70% e deixar secar. Terminada a preparação da formulação, utilizando a técnica assética, o operador deve sair da sala completamente equipado e, uma vez na pré-sala, poderá desequipar-se retirando os EPIs pela seguinte ordem: remover as luvas; remover a bata; higienizar as mãos; remover a máscara; remover a touca; remover cobre-pés, e higienizar as mãos.

As luvas e restante equipamento devem ser colocadas no saco do lixo preto ou vermelho (situado na pré-sala), este último destinado à incineração a temperaturas superiores a 1000°C, depois de devidamente fechado e rotulado com o aviso “Lixo Citotóxico”. Já a farda deve ser depositada nos sacos de cor verde, com destino à lavandaria.

#### **4.1.2. Preparação de nutrição parentérica**

A sala limpa *Misterium* é composta por uma pré-sala e uma sala principal, equipada com uma Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), adequada à preparação assética de soluções injetáveis, nomeadamente bolsas para nutrição parentérica, garantindo a proteção microbiológica do produto. Neste tipo de câmara o ar é condicionado, deslocando-se através de linhas paralelas (orientadas horizontalmente), originando uma pressão positiva dentro da zona

de preparação. Para além disso, dispõe de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação.

Destina-se à preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis tais como cefuroxima, preparada às terças e quintas-feiras para a cirurgia de ambulatório de oftalmologia, e destinada à profilaxia de infeções em doentes submetidos a tratamento das cataratas.

No CHUCB são utilizadas bolsas de nutrição parentérica *standard* (comercializadas pela indústria farmacêutica), constituídas por compartimentos de macronutrientes (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos. Estes compartimentos encontram-se separados por zonas seladas, que se rompem no momento da preparação. As bolsas devem ser reconstituídas e aditivadas segundo as instruções do laboratório fornecedor. Tendo por base a tabela de aditivações máximas permitidas, afixada na sala de farmacotecnia, importa assegurar a compatibilidade entre aditivos (p. ex. eletrólitos, vitaminas hidro e lipossolúveis, oligoelementos, etc.). As etapas que devemos considerar aquando da preparação deste tipo de soluções, são as seguintes:

- 1) Selecionar a bolsa de nutrição parentérica e aditivos prescritos;
- 2) Selecionar o doente, o(s) dia(s) de preparação; preencher os seguintes dados: peso, altura (o IMC é calculado automaticamente), classificação do doente (adulto/pediátrico) e a via pela qual será administrada a preparação (perfusão endovenosa por veia periférica ou veia central).
- 3) Selecionar o protocolo prescrito e preencher os campos destinados aos lotes de cada um dos componentes a utilizar na preparação, colocando nas observações qualquer informação adicional que seja relevante.
- 4) Indicar o ritmo de perfusão da preparação e o médico prescritor.
- 5) Emitir e validar a ficha de preparação e o rótulo;
- 6) Selecionar o material adequado à manipulação;
- 7) Limpar a câmara com álcool isopropílico estéril a 70° e verificar se está a funcionar corretamente;
- 8) Pulverizar o material e embalagens de medicamentos a utilizar com álcool a 70° antes de colocar no transfer e deixar secar (na zona de trabalho deve ser introduzido apenas o material indispensável à preparação, devendo o mesmo não obstruir a grelha de onde provém o ar filtrado);
- 9) Utilizar técnica assética durante a laboração, evitando correntes de ar, falar ou interrupções aquando da preparação. Os colos/superfícies das ampolas/frascos e os locais de inserção das agulhas devem ser desinfetados com álcool isopropílico estéril a 70°;
- 10) Reconstituir e aditar as bolsas de NP segundo as instruções do laboratório fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição, tipo de aditivos e limites máximos permitidos para cada bolsa;

- 11) Rotular a bolsa de NP com o rótulo previamente preparado e validado;
- 12) Colocar a bolsa no transfer, para que possa ser recolhida para o exterior da sala.
- 13) Concluída a preparação deve proceder-se a nova limpeza da câmara com uma compressa embebida em álcool isopropílico estéril a 70°;

Por fim, são emitidos informaticamente a respetiva ficha de preparação e rótulo, que devem integrar as seguintes informações (Tabela 15):

**Tabela 15** - Elementos que devem constar da ficha de preparação e rótulo, relativos à nutrição parentérica [90]

<b>Ficha de preparação</b>	<b>Rótulo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Identificação do doente (nome, n<sup>o</sup> do processo e n<sup>o</sup> cama);</li> <li>✓ Serviço clínico;</li> <li>✓ Médico prescriptor;</li> <li>✓ Data de administração;</li> <li>✓ N<sup>o</sup> de identificação da preparação (sequencial);</li> <li>✓ Designação e volume da bolsa de NP preparada, com registo do respetivo lote, n<sup>o</sup> de série (quando aplicável) e prazo de validade;</li> <li>✓ Designação dos aditivos, quantidades, lote e prazo de validade;</li> <li>✓ Data, hora e tempo de preparação;</li> <li>✓ Prazo de utilização e condições de conservação;</li> <li>✓ Rúbrica e n<sup>o</sup> mecanográfico do operador;</li> <li>✓ Resultados dos ensaios de controlo de qualidade;</li> <li>✓ Rúbrica e n<sup>o</sup> mecanográfico do farmacêutico que verifica a preparação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Identificação do serviço onde se encontra o doente;</li> <li>✓ Identificação do doente (nome, n<sup>o</sup> do processo clínico);</li> <li>✓ Data de administração;</li> <li>✓ Ritmo de perfusão;</li> <li>✓ Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes da bolsa de NP;</li> <li>✓ Volume total da preparação;</li> <li>✓ Indicação da via de administração (veia central ou periférica), destacada a cor;</li> <li>✓ Data e hora da preparação;</li> <li>✓ Prazo de utilização e condições de conservação;</li> <li>✓ Rubrica do operador.</li> </ul>

Também neste caso, os valores de pressão e temperatura de ambas as salas são monitorizados e registados diariamente, em impresso afixado externamente ao sistema modular de salas limpas. A temperatura deverá manter-se inferior a 25 °C, e a pressão entre 1-2 mmH<sub>2</sub>O na pré-sala e entre 3-4 mmH<sub>2</sub>O na sala principal. O material e matérias-primas necessários às preparações, dão entrada na sala principal via *transfer* de porta dupla, devidamente pulverizados com álcool a 70°. Dentro da câmara, a desinfeção das superfícies e do material é feita com álcool isopropílico estéril a 70°. Todas as portas se devem manter fechadas de modo a manter a assepsia e evitar deslocções de ar, pelo que a comunicação com o operador deverá realizar-se através da membrana de comunicação.

Aquando de uma preparação, o farmacêutico deve equipar-se na pré-sala com os respetivos EPIs, da zona mais “suja” para a mais “limpa”, ou seja, primeiramente colocar o cobre-pés, touca e máscara cirúrgica; em seguida lavar as mãos e vestir a bata esterilizada, e por último desinfetar as mãos com solução alcoólica e aplicar as luvas estéreis.

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de preparar duas bolsas de NP.

#### **4.1.3. Reconstituição de fármacos citotóxicos**

Segundo o Manual de Preparação de Citotóxicos, “*A preparação de medicamentos antineoplásicos para administração parentérica constitui uma importante área de intervenção profissional dos farmacêuticos hospitalares. Tratando-se de medicamentos que incorporam um risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, a sua manipulação requer procedimentos técnicos específicos e pessoal altamente especializado, para além de instalações e equipamentos próprios.*”<sup>[9]</sup>

Os SF dispõem de uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos (UCPC), de instalações perfeitamente definidas e isoladas, que abrange um sistema modular de salas limpas *Misterium*, capaz de proporcionar a máxima segurança ao pessoal que manipula este tipo de medicamentos e uma maior racionalização dos recursos humanos e materiais. Encontra-se equipada com uma CFLV, onde é criada uma barreira de ar localizada entre o operador e a área de trabalho, constituída por um fluxo de ar vertical descendente, no qual todo o ar localizado no interior da câmara é deslocado a uma velocidade definida por linhas paralelas (orientadas verticalmente), com um mínimo de turbulência. Esta dispõem de dois filtros HEPA, um responsável por filtrar o ar que entra na zona de trabalho, e outro que filtra o ar que é expulso para o exterior, possibilitando a obtenção de uma zona limpa na bancada de trabalho.

Regra geral, o processo tem início com a receção e validação de uma prescrição médica, preferencialmente eletrónica, baseada em protocolos estabelecidos e aprovados para as respetivas indicações. Deverá incluir a correta identificação do doente a quem se destina (nome completo, nº de processo, idade, etc.), o diagnóstico, parâmetros que possam ser importantes no

cálculo das doses (peso, altura, área de superfície corporal, creatinina, clearance da creatinina, entre outros), o esquema terapêutico (protocolo) e fase do tratamento (número e dia do ciclo, linha terapêutica, etc.). No processo de validação, o farmacêutico confirma se a terapêutica é adequada à patologia, se as doses são as corretas, e qual o n.º e dia do ciclo. Em caso de dúvida, o farmacêutico deve contactar o médico para qualquer esclarecimento. Semanalmente, é fornecida ao setor da farmacotecnia uma listagem de doentes que vão realizar quimioterapia.<sup>[92]</sup>

Segue-se a etapa de preparação do citotóxico, que implica a preparação do manipulador e a emissão de um mapa terapêutico em duplicado, onde deve constar <sup>[92]</sup>:

- Identificação do serviço e doente (nome e número do processo);
- Dados do doente como a idade, peso, altura, creatina, diagnóstico;
- Protocolo prescrito e periodicidade do mesmo;
- Descrição da medicação a preparar (DCI e dosagem);
- Via de administração;
- Designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico (quando aplicável);
- Tempo e ordem de administração;
- Identificação do médico prescriptor.

É também emitido um rótulo (em duplicado se for diluído num frasco de solvente), com os seguintes dados <sup>[92]</sup>:

- Identificação do serviço e doente;
- Designação do citotóxico, dosagem e volume correspondente (bem como do solvente);
- Volume total da preparação (citotóxico e solvente);
- Via e tempo de administração;
- Data e hora da preparação;
- Estabilidade e condições de conservação após preparação;
- Rubrica do operador;
- Menção medicamento “Citotóxico”, destacada com marcador de cor.

Decorridos 30 minutos após o acionamento do câmara, para que o fluxo de ar laminar estabilize e sejam retiradas todas as partículas em suspensão, pode dar-se início à preparação dos medicamentos citotóxicos. Primeiramente, são selecionados os medicamentos e materiais necessários à manipulação, sendo registados todos os lotes e quantidades de fármaco a utilizar, por forma a possibilitar a sua rastreabilidade. Para cada citotóxico, devem ser utilizadas seringas, *spikes* e agulhas diferentes, sempre que possível com conexões “*luer-lock*”. Outro aspeto importante prende-se com o tamanho das seringas, que deverá ser adequado ao volume que se pretende manipular, por forma a que não ocupe mais de  $\frac{3}{4}$  da capacidade da seringa. De referir que os soros de diluição são previamente identificados com os respetivos rótulos antes de

entrarem na câmara, e novamente após preparação (sobre o papel de alumínio envolvente). Posto isto, o material e embalagens de medicamentos a utilizar são colocados num tabuleiro metálico no interior do *transfer*, previamente pulverizados com álcool etílico a 70%. Na superfície de trabalho da câmara deve ser introduzido apenas o material indispensável à preparação, de maneira a não perturbar o fluxo ar.<sup>[92]</sup>

Concluída a preparação e rotulagem, as soluções estéreis de citotóxicos são colocadas no interior do *transfer*, para que possam ser recolhidas por um farmacêutico localizado no exterior do sistema modular. Por fim, a câmara é limpa com uma compressa embebida em álcool isopropílico estéril a 70%, devendo tanto o sistema modular de salas limpas como a própria CFLV, permanecer em funcionamento pelo menos 20 minutos, para que sejam arrastadas quaisquer partículas que estejam em circulação. O pessoal que contacta com citotóxicos está treinado para manipular este tipo de substâncias, pelo que conhece os riscos associados, bem como as regras para laborar em condições asséticas.<sup>[92]</sup>

Todas as soluções injetáveis de citotóxicos preparadas nesta unidade, estão sujeitas a um circuito especial de distribuição, sendo encaminhadas para os respetivos serviços responsáveis pela administração, em maletas herméticas estanques devidamente identificadas, juntamente com o duplicado do formulário de citotóxicos do doente. A receção fica a cargo do enfermeiro, que regista a sua assinatura e hora da receção, por forma a contabilizar o tempo associado ao circuito do citotóxico (não deve ultrapassar as duas horas). O farmacêutico é ainda responsável pelo seguimento farmacoterapêutico dos doentes.<sup>[92]</sup>

Neste âmbito, auxiliei na preparação de medicamentos citotóxicos, agrupando o material necessário, calculando doses a administrar, e preparando as maletas de distribuição.

#### **4.1.3.1. Derrame ou exposição acidental a citotóxicos**

Nos SF podemos encontrar um *kit* de derrame de citotóxicos na sala limpa destinada à sua preparação, na divisão que a abrange, no armazém central e na zona de receção e conferência de encomendas.<sup>[93]</sup>

Os *kits*, adquiridos comercialmente ou preparados localmente, devem conter:

- **Vestuário descartável:** máscara de proteção respiratória, luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos e bata (impermeável, frente fechada, mangas compridas e punhos de elástico de forma a ficarem justos);
- **Utensílios descartáveis:** contentor rígido estanque próprio para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação

(fita adesiva grossa), saco de plástico espesso de cor vermelha, pá e pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de NaCl e detergente alcalino para remoção de resíduos citotóxicos.

- **Formulário de ocorrências**, para registo dos eventuais acidentes/derrames envolvendo citotóxicos.

Os procedimentos gerais a adotar em caso de derrame ou exposição acidental são diferentes consoante a sua localização. Caso ocorra dentro da CFLV, o fluxo da câmara deve ser mantido em funcionamento e o derrame limpo de imediato, descartando os resíduos e possíveis fragmentos de vidro num contentor de citotóxicos. A grelha deve ser retirada por forma a limpar a zona inferior, e a área de trabalho limpa da zona menos contaminada para a mais contaminada, usando compressas esterilizadas e álcool a 70%.

Se decorrer externamente à CFLV deve ser feito um pedido de ajuda, de modo a localizar o *kit* mais próximo e colocar o EPI. De seguida, a área contaminada deve ser isolada com fita grossa autocolante e/ou placa de emergência (sinalética). Todo o material contaminado deve ser descartado para o contentor de citotóxicos, e o local do acidente limpo da periferia para o centro do derrame. Materiais, objetos e vestuário descartável usados na limpeza, devem ser colocados num saco do lixo de plástico espesso de cor vermelha, devidamente selado e rotulado com o aviso “Lixo Citotóxico”, que seguirá depois para a incineração. [93]

Se a exposição ao citotóxico ocorrer apenas ao nível do equipamento de proteção, este deve ser retirado e colocado no contentor de citotóxicos, e as mãos lavadas com água e sabão. Se ocorrer contato cutâneo, a zona deve ser lavada com água abundante e sabão durante 10 minutos e posteriormente, submetida a observação médica. Se ocorrer exposição ocular, os olhos devem ser lavados com água fria abundante durante 15 minutos (utilizando o dispositivo de emergência para irrigação dos olhos) e irrigados com solução de NaCl 0,9%. No caso de usar lentes de contato deve retirá-las imediatamente e por fim, consultar um oftalmologista. [93]

Adicionalmente, para a adoção de medidas de carácter mais específico, deve ser consultado o folheto informativo e ficha de segurança do citotóxico em causa e/ou o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. O funcionário envolvido deve ser observado por um médico do serviço de Medicina Ocupacional. [93]

#### **4.1.4. Controlo microbiológico**

É realizado controlo microbiológico do ar laminar da câmara, das superfícies e “dedadas” das luvas, com a colaboração do Serviço de Patologia Clínica, de acordo com a seguinte periodicidade (Tabela 16):

**Tabela 16** - Monitorizações microbiológicas nas várias áreas da unidade de preparação de citotóxicos e unidade de preparação de MIV (soluções injetáveis, misturas para nutrição parentérica e colírios) e outras soluções estéreis [94]

<b>Método</b>	<b>Ambiente trabalho direto (CFLV)</b>	<b>Sala Limpa (ambiente circundante à CFLV)</b>
Zaragatoa (amostras de superfície)	Quinzenal	Mensal
“Dedadas” da luva	Quinzenal	Não aplicável
Amostras Ar Passivo (Placas Sedimentação)	Quinzenal	Quinzenal
Amostras Ar Ativo*	Semestral	Semestral (também aplicável na pré-sala)

\*A contratação da entidade externa para a realização do controlo microbiológico do ar ativo é da responsabilidade do SIE, tendo a periodicidade sido acordada com este serviço

Os limites recomendados para a monitorização microbiológica de áreas limpas em operação (Tabela 17), são os seguintes:

**Tabela 17** - Limites recomendados para monitorização microbiológica de áreas limpas em operação [94]

	<b>Placas de contato (UFC/placa ou zaragatoa)</b>	<b>“Dedadas” da luva (UFC/placa)</b>	<b>Placas Sedimentação (UFC/placa)</b>	<b>Amostras Ar Ativo (UFC/ m<sup>3</sup>)</b>
CFLV/CFLH	<1	<1	<1	<1
Sala preparação (min. Classe C GMP)	25	Não aplicável	50	100

O controlo microbiológico, efetuado com a periodicidade indicada na Tabela 21, envolve os seguintes métodos [81,83]:

**a) Controlo da técnica assética do manipulador (controlo do produto)**

Semanalmente é enviada uma amostra em duplicado da preparação final (duas seringas contendo 5 mL retirados de uma bolsa de NP. No caso da unidade de preparação de

citotóxicos, este controlo envolve a preparação dentro CFLV, de duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% + 2,5 mL de água destilada para injetáveis (posteriormente enviadas ao Laboratório de Patologia Clínica).

**b) Amostra de superfície**

Na câmara são efetuadas 2 zaragoas em tubo estéril, uma no centro da superfície de trabalho e outra em local rotativo nas restantes superfícies. Na sala limpa é realizada uma zaragatoa mensal nas paredes e em locais com maior potencial de contaminação (p. ex. *transfer*, puxadores das portas).

**c) “Dedadas” da luva**

É efetuado o controlo microbiológico das dedadas das luvas, utilizadas pelo manipulador na câmara de fluxo de ar horizontal, da mão direita e da mão esquerda, colocando as dedadas dos cinco dedos em placa com meio de gelose sangue.

**d) Amostra Ar Passivo (placas sedimentação)**

Na câmara e sala limpa, após a limpeza, colocar num ponto da zona de trabalho uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (de controlo) e retirar após 4 horas de exposição.

Os PDFs com os resultados das análises são arquivados informaticamente nos SF.

Aquando da realização do controlo microbiológico, a câmara de fluxo laminar e o sistema modular de salas limpas, permanecem ligados durante todo o período em que as placas de meio se encontram no interior da câmara.

Durante o estágio, tive oportunidade de acompanhar os ensaios referentes ao controlo microbiológico.

## **4.2. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis**

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado deve ser precedida de uma prescrição médica, pedido de um SC, ou de uma requisição por parte de outro setor dos SF (via informática). A receção e preparação dos pedidos é realizada por um TSĐT ou por um farmacêutico, com formação e experiência na área. Neste âmbito, os SF dispõem de um Laboratório de Farmacotecnia, destinado à preparação de medicamentos manipulados. <sup>[94]</sup>

Na sequência de uma prescrição médica, os pedidos rececionados pelo farmacêutico designam-se <sup>[94]</sup>:

- **Calendarizáveis**, quando provenientes do setor do ambulatório ou dose unitária. Para o setor do ambulatório, o pedido de periodicidade definida é preparado e entregue na data especificada. Para o setor da dose unitária, aquando da validação, deve ser criada a requisição ao setor da farmacotecnia, aplicando na prescrição médica a *flag* no item de produção.
- **Urgentes**, quando requisitados pelo setor do ambulatório, de acordo com uma prescrição médica, com a indicação da duração do tratamento e planificação da dispensa.

Os pedidos de medicamentos manipulados e preparações farmacêuticas (para fins de diagnóstico e/ou laboratorial), concretizados até às 14h00 por parte de um SC e destinados à reposição de *stock*, são preparados e distribuídos no próprio dia, à semelhança dos pedidos urgentes. Já os pedidos rececionados posteriormente, são preparados no dia útil seguinte.

De acordo com Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, deve elaborar-se uma ficha de preparação para cada manipulado, da qual constem as seguintes informações [95]:

- ✓ Data de preparação;
- ✓ Designação atribuída à preparação a efetuar, com indicação da concentração, se aplicável;
- ✓ Quantidade a preparar;
- ✓ Fórmula, onde vêm descritas todas as matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades a preparar para uma determinada quantidade de produto acabado;
- ✓ Material e equipamento;
- ✓ Técnica de preparação;
- ✓ Ensaios de verificação;
- ✓ Material de embalagem, com indicação do n.º de lote e origem;
- ✓ Modelo de rótulo;
- ✓ Prazo de utilização e condições de conservação;
- ✓ Bibliografia.

Adicionalmente pode vir descrita informação complementar como a utilização terapêutica, modo de administração e posologia habitual, precauções e contra-indicações, sintomas de intoxicação e respetivo tratamento.

De uma forma geral, o método de trabalho implica a verificação do estado de limpeza do laboratório, material e equipamento a utilizar, a pesagem e medição das matérias-primas, a preparação propriamente dita, ensaios de verificação (p.ex. verificação das características organolépticas, determinação do pH) e por fim, a embalagem, rotulagem e sinalização das embalagens com pictogramas.

Cabe ao farmacêutico supervisionar o cumprimento dos procedimentos de preparação estabelecidos. Nesse sentido, é responsável pela validação das matérias-primas e excipientes a utilizar, bem como das respectivas quantidades; dos cálculos realizados; dos ensaios de verificação do medicamento preparado, e pela validação final da preparação, atendendo às especificações das matérias-primas utilizadas. Qualquer não conformidade na preparação de formas farmacêuticas não estéreis deve ser registada informaticamente, constituindo indicador de qualidade.

A limpeza do espaço é da responsabilidade do AO afeto ao setor, sob a supervisão do farmacêutico, que rubrica também os impressos de registo da limpeza efetuada.

No decorrer do estágio tive oportunidade de participar da etapa de validação e libertação final dos lotes.

#### **4.2.1. Controlo microbiológico**

Mensalmente são encaminhadas para a empresa externa *Labfit*, de forma aleatória, 3 amostras de manipulados que não tenham sido enviados no mês anterior. O transporte em bolsa térmica, acompanhado do respetivo impresso de transporte de medicamentos, fica a cargo de um motorista do CHUCB. [94]

#### **4.3. Reembalagem**

A reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), torna-se útil quando estes não se apresentam comercializados pela indústria nas doses prescritas ou quando são fornecidos em embalagens múltiplas, devendo então ser acondicionados e rotulados em recipientes adequados e prontos a administrar. Desta forma, devem assegurar estanquicidade e proteção mecânica (contra a luz e ar), por forma a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. [96]

Os SF do CHUCB concretizam a reembalagem de medicamentos orais sólidos, destinados ao sistema de DIDDU e aos doentes em regime de ambulatório. Este processo é realizado por um TSDT sob supervisão de um farmacêutico, responsável pela validação e posterior libertação dos lotes. Cabe-lhe a verificação integral das mangas de medicação reembalada, bem como de todos os elementos que compõem o rótulo (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem; dosagem; lote e validade do medicamento reembalado, e número de unidades reembaladas). [96]

A Sala de Reembalagem localizada nos SF, dispõe de uma área de fracionamento e desblisteramento dos medicamentos e um espaço reservado a reembalados conferidos e não conferidos. Encontra-se equipada com<sup>[96]</sup>:

- **Máquina semiautomática de reembalagem (MSAR)**, apta para comprimidos e cápsulas de medicamentos fotossensíveis e/ou citotóxicos, incluindo inteiros e meios, terços e quartos de comprimidos divisíveis;
- **Fast Dispensing System (FDS)**, equipamento de distribuição automatizada de medicamentos que permite reembalar e identificar, de forma individualizada, formas sólidas orais (comprimidos e cápsulas), com substâncias ativas não citotóxicas. Sempre que a MSAR se encontra inoperacional, a reembalagem de comprimidos fracionados também pode ser realizada neste sistema.

De referir que em nenhum dos equipamentos acima referidos se efetua a reembalagem de medicamentos termolábeis, e que o fracionamento e reembalagem só são permitidos caso não alterem as características do medicamento particularmente, farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo. De modo a evitar contaminações cruzadas, é reembalado apenas um princípio ativo e lote de cada vez.<sup>[96]</sup>

A rotulagem é realizada com recurso à aplicação SGICM, que viabiliza a impressão do número de rótulos necessários à reembalagem e mais um para a validação; e incorpora o “Registo de Reembalagem”, que deve ser preenchido considerando o medicamento em causa. Quando se trata de comprimidos fracionados, são acrescentados ao rótulo pictogramas que descrevam o tipo de fração (meio, terço ou quarto).

As vantagens deste procedimento prendem-se essencialmente com a redução dos principais erros associados à dose unitária: interpretação e legibilidade da prescrição, identificação do medicamento e erros de distribuição e administração. Para além disso, permite a otimização do tempo de reembalagem, exigindo poucos recursos humanos.

No decorrer do estágio tive oportunidade de participar do processo de conferência e validação dos lotes.

#### **4.3.1. Particularidades do método de trabalho da FDS**

Para a FDS poder dar seguimento à dispensa de medicação para um determinado serviço, torna-se necessário recarregá-la quando determinada cassete fica totalmente vazia. Numa primeira fase, a cassete deve ser desinfetada com uma compressa embebida em álcool a 70°, para que possa receber os comprimidos/cápsulas a reembalar, e posteriormente inserida na sua posição

específica no carrossel do equipamento, operação confirmada informaticamente por leitura ótica. [88,90]

Cada cassete está calibrada para um determinado medicamento, dosagem e laboratório, o que acaba por limitar a sua utilização. No próprio *software* são inseridos dados do medicamento a carregar particularmente, lote, validade e quantidade a introduzir, sendo que o sistema atribui automaticamente uma validade de 6 meses, contada a partir da data de enchimento, exceto se a validade original remanescente for inferior a este período, atribuindo neste caso a validade original.[96]

Por fim, o processo de enchimento da FDS é validado por um farmacêutico, que verifica o relatório diário do enchimento emitido pela própria máquina, posteriormente arquivado em pasta própria. São tidos em conta dados como o medicamento introduzido (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote e validade), número de unidades colocadas na cassete, validade atribuída ao medicamento reembalado e técnico responsável pela operação. São ainda anexadas as cartonagens dos medicamentos em questão, como forma de comprovar os enchimentos efetuados.[96]

Qualquer não conformidade detetada aquando da validação é imediatamente corrigida junto do técnico responsável e registada informaticamente, constituindo um indicador de qualidade. O mesmo acontece para as discrepâncias de *stock*, encontradas aquando de um carregamento. De referir que a limpeza é executada de acordo com o manual de funcionamento do dispositivo, e registada em impresso próprio, à semelhança da operação de mudança dos rolos.[96]

## **5. Informação e atividades de Farmácia Clínica**

A farmácia clínica contribui para o uso racional dos medicamentos e otimização farmacoterapêutica, promovendo o cuidado farmacêutico centrado no doente. As suas atividades incluem: salientar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB; controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito; monitorização de medicamentos; integrar visitas ou reuniões clínicas; atividades de farmacovigilância; monitorizar a adesão à terapêutica; colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos; fornecer informação acerca de medicamentos, e elaborar trimestralmente a *Newsletter* dos SF (destinada a veicular notícias e informações de segurança relevantes aos profissionais de saúde). O farmacêutico assume um papel importante no que toca à informação do medicamento, pelo que deve esclarecer todas as dúvidas de forma clara e segura, procurando manter os profissionais de saúde informados e atualizados.

O Núcleo Local de Informação (NLI), do qual os SF fazem parte, proporciona informação objetiva sobre medicamentos e outros produtos de saúde, com base na análise e seleção das

fontes de informação disponíveis. Conta com a colaboração de outras comissões hospitalares, como seja, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) em atividades como: informação de medicamentos, revisões de novos fármacos, comunicados, recomendações, política do medicamento no hospital, e alertas sobre novos efeitos adversos, promovendo assim informação ativa passível de ser divulgada na intranet. Adicionalmente, pode elaborar folhetos informativos, artigos para publicação de revistas e comunicações para apresentação de congressos.<sup>[98]</sup>

## 6. Farmacovigilância e Farmácia Clínica

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define farmacovigilância como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos”. Neste âmbito, torna-se relevante:

- Monitorizar contínua e eficazmente a segurança dos medicamentos na prática clínica;
- Identificar precocemente possíveis reações adversas;
- Avaliar a relação benefício-risco dos medicamentos e as implicações para a saúde pública;
- Intervir para minimizar o risco e maximizar o benefício;
- Transmitir aos profissionais de saúde e ao público em geral informação sobre dados de segurança;
- Monitorizar o impacto das ações desenvolvidas.

As atividades de farmacovigilância ativa e farmácia clínica visam fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito, monitorizar a utilização de determinados medicamentos (p . ex. antirretrovirais), monitorizar níveis séricos de fármacos e quando aplicável, a adesão à terapêutica, colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos orientadores, fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde e doentes, etc.<sup>[99]</sup>

Neste sentido, pude acompanhar monitorizações séricas de vancomicina, que viabilizam a individualização posológica e conseguinte otimizar do tratamento, por forma a maximizar a eficácia terapêutica e diminuir a incidência de efeitos adversos. Deste modo, são tidos em conta os seguintes parâmetros farmacocinéticos individuais: Volume de Distribuição (Vd), Clearance (CL) e tempo de meia vida/semivida ( $t_{1/2}$ ). No final, obtemos uma estimativa em termos de concentrações de fármaco, tendo por base a taxa de filtração glomerular (TFG), calculada a partir das últimas determinações de creatinina sérica. Para o efeito, o médico deve requisitar o doseamento sérico do fármaco ao Laboratório de Patologia Clínica. Os SF efetuam monitorização sérica de ampicilina, digoxina, gentamicina e vancomicina. A data e horário de

colheita (pico, vale ou concentração intermédia) e recolher da informação necessária para avançar com a monitorização sobretudo, dados demográficos do doente, história farmacoterapêutica, concentrações séricas, informação laboratorial e eventualmente clínica, deve ser acordada com o médico.

Os SF têm sob farmacovigilância ativa, fármacos como o remdesivir (antiviral), baricitinib (imunomodulador) e ceftazidima + avibactam (antibiótico (cefalosporina) e inibidor de beta-lactamase). Neste âmbito, tive oportunidade de realizar farmacovigilância ativa do remdesivir, com base em relatórios médicos acessíveis no SClínico® (*software* desenvolvido pelos SPMS para as instituições do SNS, que prevê a uniformização dos procedimentos de registo clínico), destacando informações relevantes numa folha de intervenção própria. Notifiquei ainda casos de não adesão à terapêutica.

## 7. Ensaios clínicos

De acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, que aprova a lei da investigação clínica, o farmacêutico hospitalar enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, também participa nos ensaios clínicos. <sup>[100]</sup> Por norma, integra a CES, onde a sua principal função no âmbito dos ensaios clínicos consiste na avaliação dos protocolos submetidos, assumindo posterior responsabilidade pela gestão e monitorização do circuito do medicamento experimental (receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha, devolução ou destruição) e dos dispositivos auxiliares à sua administração. Assim, compromete-se com a segurança, transparência e rastreabilidade de todo o processo, participando por exemplo na validação das prescrições, promoção da adesão à terapêutica junto dos participantes, e prestação de informação verbal e/ou escrita aos participantes e profissionais envolvidos.

Para apoio ao Setor de Ensaios Clínicos (SEC), os SF do CHUCB dispõem de <sup>[101]</sup>:

- **Gabinete próprio**, onde se realiza o atendimento dos participantes nos ensaios clínicos e se localizam os armários de acesso restrito (SEC1, SEC2 e SEC3). Resumidamente, o armário SEC1 incorpora a medicação para dispensa aos participantes e medicação de quarentena, que requeira controlo de temperatura (excetuando a medicação que necessite de refrigeração); o armário SEC2, a medicação devolvida pelos participantes, que aguarda recolha por parte do promotor para contabilização e posterior destruição; e o armário SEC3 contém toda a documentação relativa a ensaios clínicos em curso, bem como documentação geral do SEC (registos de medição de temperatura, legislação e documentos de apoio ao setor);

- **Câmara Frigorífica** (SEC FRIO), que garante as corretas condições de armazenamento para medicamentos experimentais que necessitem de refrigeração (2-8 °C), bem como o acesso restrito aos mesmos;
- **Armário SEC4**, localizado no gabinete do diretor de serviço e que inclui toda a documentação relativa a ensaios clínicos encerrados.

A medicação pode ter de ser colocada em quarentena por diversas razões como por exemplo, ter sido sujeita a condições de armazenamento diferentes das indicadas pelo fabricante, estar a aguardar rotulagem por extensão de prazo de validade, ter sido emitido um alerta de segurança pelo promotor ou pelo INFARMED (p. ex. defeito numa caneta pré-carregada com insulina).<sup>[101]</sup>

Em termos de recursos humanos, estão afetos ao SEC farmacêuticos a tempo parcial, que procuram manter-se continuamente atualizados no que respeita à formação na área de investigação clínica.<sup>[101]</sup>

## 8. Órgãos de apoio técnico

As comissões técnicas, de natureza consultiva, visam assegurar a qualidade dos serviços prestados aos doentes, apoiando o Conselho de Administração nas várias matérias do seu domínio. Num hospital devem existir impreterivelmente três comissões de apoio técnico designadamente, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Ética para a Saúde e Comissão de Controlo de Infecção.

### 8.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica

Segundo o Decreto-Lei n.º 2325/2017, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) tem como missão *“propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica”*.<sup>[102]</sup>

No CHUCB, a CFT é constituída por 3 médicos e 3 farmacêuticos pertencentes ao quadro do hospital, sendo a composição nomeada pelo diretor clínico e aprovada em Conselho de Administração. De uma forma geral, é da sua competência:

- Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os SF;

- Elaborar e atualizar o guia farmacoterapêutico de medicamentos aprovados para utilização no CHUCB;
- Emitir pareceres e relatórios, de todos os medicamentos a incluir ou excluir do guia farmacoterapêutico, sendo enviados trimestralmente ao INFARMED;
- Zelar pelo cumprimento do guia farmacoterapêutico e suas adendas, promovendo a utilização adequada dos medicamentos;
- Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;
- Selecionar os medicamentos a utilizar no hospital com base em critérios de eficácia, segurança e custo;
- Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência;
- Informar e assessorar a direção do CHUCB de todos os problemas relacionados com a política do medicamento.

Neste sentido, reúne semanalmente às quartas-feiras sendo as deliberações daí resultantes divulgadas pelo CHUCB, por meio de circulares informativas.

## **8.2. Comissão de Ética para Saúde**

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) tem como principal objetivo, analisar e refletir questões relacionadas com a ética e bioética. Conta com uma equipa multidisciplinar, composta por um número ímpar de 5 a 11 membros, da qual são eleitos um presidente e vice-presidente. No CHUCB, a CES é constituída por 7 membros, incluindo um farmacêutico, assistente social, médico, teólogo, psicólogo, jurista e enfermeiro. Sempre que necessário, face à natureza das matérias a abordar, a CES pode solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos. Os princípios e regras aplicáveis às comissões de ética que funcionam nas instituições de saúde vêm estabelecidos no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro.<sup>[103]</sup>

## **8.3. Comissão de Controlo de Infecção**

A Comissão de Controlo de Infecção (CCI) ou Programa de Prevenção e Controlo de Infecções de Resistência aos Antibióticos (PPCIRA) tem como objetivo reduzir a taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, promover o uso correto de antimicrobianos e diminuir a taxa de resistência aos mesmos. Esta comissão é coordenada por um médico e integra elementos com experiência na área da prevenção e controlo de infeção e de uso de antimicrobianos. Encontra-se apoiada cientificamente por especialistas nas áreas da saúde pública, epidemiologia, farmácia, saúde ocupacional e saúde ambiental. De referir que um dos seus membros deve integrar a CFT da respetiva administração regional de saúde.<sup>[104]</sup>

## **9. Considerações Finais**

Ao longo do estágio curricular em FH, pude entender o papel essencial dos farmacêuticos hospitalares no funcionamento da complexa estrutura hospitalar. A diversidade e especificidade das funções que desempenham, traduz-se necessariamente em resultados de saúde para os doentes. Neste âmbito, a interação e envolvimento crescentes nas demais atividades clínicas, nomeadamente na revisão e reconciliação terapêutica, colaboração ativa nas visitas médicas, avaliação de alternativas terapêuticas, e monitorização/farmacovigilância da utilização de fármacos, permite prevenir erros de medicação, promover a adesão à terapêutica e obter poupanças diretas na aquisição de medicamentos.

Em suma, este estágio constituiu uma oportunidade para interagir e adquirir importantes competências junto de equipas multidisciplinares especializadas, participando da dinâmica hospitalar e em especial dos SFH.

# **Capítulo III – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária**

## **1. Introdução**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária constitui uma etapa fundamental, no processo de formação dos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permitindo-lhes um contacto próximo com uma realidade profissional que poderão experimentar num futuro próximo. Possibilita a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, bem como a aquisição de novas competências técnicas e deontológicas, essenciais ao exercício de uma atividade farmacêutica capacitada e responsável. Para além disso, promove o trabalho em equipa, o desenvolvimento das relações interpessoais e a apreensão de um conjunto de requisitos que implicam um sério compromisso individual com o desenvolvimento profissional contínuo.

Nesse sentido, o presente relatório procurará expor as principais atividades desenvolvidas ao longo de 12 semanas de estágio na Farmácia Sant’Ana, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Paula Bártolo e da Dr.<sup>a</sup>. Carolina Goulão, evidenciando o papel do farmacêutico comunitário como verdadeiro agente de saúde pública, que garante a cobertura de cuidados de saúde primários, fundamentada na acessibilidade, proximidade e qualidade.

## **2. Organização e caracterização geral da Farmácia Sant’Ana**

### **2.1. Localização e horário de funcionamento**

A farmácia encontra-se estabelecida no Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pêro da Covilhã e pertence à freguesia da Boidobra, no concelho da Covilhã. Adicionalmente, a proximidade para com o Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), também contribui para pluralidade de utentes que diariamente aqui se dirigem.

Está aberta ao público todos os dias do ano (exceto a 25 de dezembro e 1 de janeiro), entre as 9h e as 22h. Uma vez por semana, a Farmácia cumpre o turno de serviço permanente, de acordo com a escala de turnos de serviço do município da Covilhã, aprovada pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e pela Administração Regional de Saúde do Centro, mantendo-se em funcionamento desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte. O seu horário de funcionamento, encontra-se afixado de forma visível e está em concordância com a

Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro, que regulamenta o horário de funcionamento das farmácias de oficina.<sup>[105]</sup>

## **2.2. Instalações**

### **2.2.1. Espaço exterior**

A farmácia encontra-se devidamente instalada, garantindo a acessibilidade à mesma por parte de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência. Para o efeito possui, para além de uma entrada inserida no centro comercial, o acesso direto pela rua com disponibilidade de rampas no passeio circundante.

Exteriormente, segue um *design* característico e profissional, facilmente reconhecido pelo letreiro com a inscrição “Farmácia Sant’Ana” e pelo símbolo “cruz verde”, ambos iluminados durante as noites de serviço. De forma visível, são divulgadas informações importantes no relacionamento com os utentes designadamente, a direção técnica, o horário de funcionamento, eventuais descontos aplicáveis sobre o preço dos medicamentos, serviços farmacêuticos prestados e escalas de turnos das farmácias do município. Ainda o aviso de que o público está a ser filmado, mediante câmaras de vigilância com gravação de imagem no interior da farmácia, que respeitam a legislação vigente de proteção de dados, recolhidos por videovigilância. <sup>[104,105]</sup>

### **2.2.2. Espaço interior**

A farmácia dispõe de um espaço interior amplo, iluminado e intencionalmente organizado, onde se promove um ambiente acolhedor e agradável, capaz de permitir uma comunicação eficaz entre utentes e colaboradores.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/207, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem compreender uma área útil total mínima de 95 m<sup>2</sup> e dispor, obrigatória e separadamente, das seguintes divisões:

- a) Sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m<sup>2</sup>;
- b) Armazém com, pelo menos, 25 m<sup>2</sup>;
- c) Laboratório com, pelo menos, 8 m<sup>2</sup>;
- d) Instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m<sup>2</sup>;
- e) Gabinete de atendimento personalizado (GAP) com, pelo menos, 7 m<sup>2</sup>.

De referir que em casos devidamente justificados, e mediante parecer favorável da Câmara Municipal territorialmente competente, o INFARMED pode autorizar áreas inferiores às acima apresentadas. <sup>[108]</sup>

## **Piso 0**

O rés-do-chão abrange a área de atendimento ao público, o GAP, o laboratório e uma zona de receção de encomendas.

- A **área de atendimento ao público** inclui 4 balcões de atendimento, dispostos numa fila única e separados entre si, permitindo um atendimento personalizado e o mais reservado possível. Cada balcão encontra-se equipado com um dispositivo de leitura ótica, uma impressora, leitores de cartão de cidadão, um terminal de multibanco e ainda, um computador que incorpora o *software Sifarma*, ferramenta de eleição na gestão e atendimento da maioria das farmácias comunitárias (cada colaborador possui credenciais próprias de acesso ao sistema). Dispõem ainda de um conjunto de gavetas que possibilitam a organização de diversos itens, nomeadamente dossiês de arquivo, amostras, revistas e panfletos promocionais, dispositivos médicos, entre outros.

Posteriormente aos balcões de atendimento, encontram-se dispostos em prateleiras, uma série de produtos convenientemente ordenados e catalogados. Estes incluem medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, dispositivos médicos, medicamentos homeopáticos, medicamentos de uso veterinário e alguns artigos de puericultura e dermocosmética. Também nesta zona, embora não visualmente atingível, são guardados em armários outros tantos MNSRM e alguns medicamentos que são efetivamente sujeitos a receita médica ou de dispensa exclusiva em farmácia particularmente, pomadas e cremes, xaropes, loções, supositórios, um conjunto de formas farmacêuticas sólidas com volume significativo de vendas (p.ex. paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico), entre outros.

Na zona de livre circulação, existem vários lineares e gôndolas otimizados e acessíveis aos utentes, com diversos produtos devidamente organizados, por forma a facilitar a sua recomendação por parte da equipa e criar um ambiente visualmente agradável e apelativo para quem chega à farmácia. Desde produtos de cosmética e higiene corporal, ortopédicos, de puericultura, nutrição especial, higiene oral, suplementos alimentares, entre outros. A rotação das gôndolas varia conforme a sazonalidade e promoções disponíveis. Esta área integra também, um equipamento eletrónico que permite a medição automática do peso, altura e tensão arterial e ainda, um sistema de gestão de filas, que atribui senhas consoante a ordem de chegada, e oferece prioridade a mulheres grávidas, utentes com crianças pequenas ou deficiências.

- Lateralmente aos balcões de atendimento, podemos encontrar o **gabinete de atendimento personalizado (GAP)**, que oferece um espaço mais cómodo e reservado, onde a farmácia presta alguns dos serviços definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro e alterados pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril, particularmente <sup>[109]</sup>:

- 1) Serviços de enfermagem (p. ex. administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e outros injetáveis, tratamento de feridas, cuidados à pessoa com ostomia);
- 2) Consultas de aconselhamento nutricional;
- 3) Determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar, colesterol total) e antropométricos;
- 4) Medição da tensão arterial e frequência cardíaca.

Mais recentemente, a Farmácia disponibiliza ainda o serviço de testagem COVID-19, mediante a realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional.

- O **laboratório** é um espaço importante para a farmácia, que concilia instalações adequadas e o equipamento mínimo obrigatório, constante na deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro e necessário às operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, tendo em conta o volume dos lotes preparados, a forma farmacêutica final e a natureza das matérias-primas utilizadas <sup>[110]</sup>. Nesse sentido, inclui:

- ✓ Balança de precisão;
- ✓ Banho de água termostaticado;
- ✓ Alcoómetro;
- ✓ Termómetro;
- ✓ Pedra mármore para a preparação de pomadas;
- ✓ Almofarizes de vidro e porcelana;
- ✓ Tamises FpVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- ✓ Espátulas metálicas e não metálicas;
- ✓ Copos, pipetas e provetas graduadas de diversos volumes;
- ✓ Funis de vidro;
- ✓ Cápsulas de porcelana;
- ✓ Matrizes de várias capacidades;
- ✓ Papel de filtro;
- ✓ Papel indicador de pH universal;
- ✓ Vidros de relógio.

Esta área dispõe de duas bancadas de trabalho, com superfícies lisas e de fácil limpeza, um lavatório com água corrente e um exaustor. As condições de iluminação, ventilação, temperatura e humidade são as adequadas, proporcionando uma boa conservação das matérias-primas ali armazenadas.

Encontra-se disponível, em *dossiers*, toda a documentação necessária, desde fichas de preparação dos manipulados, fichas de segurança e boletins de análise das matérias-primas (em conformidade com os requisitos descritos na Farmacopeia), respetivos registos de

movimentos, por utilização ou segregação, e ainda o Formulário Galénico Português (FGP). A Farmacopeia Portuguesa (IX edição) encontra-se disponível em formato digital.

É ainda neste espaço que se encontram armazenadas em armário fechado, por motivos logísticos, algumas encomendas já pagas e também dispositivos médicos, nomeadamente luvas, máscaras, compressas, seringas, produtos de apoio para ostomizados, entre outros.

- A **área de receção de encomendas** constitui um espaço multifuncional, destinado à receção de encomendas, entrada de produtos no sistema informático, devoluções, etc. Para o efeito, encontra-se devidamente equipada com dois computadores, um que incorpora o *software Sifarma 2000* e outro que corresponde ao servidor principal do restante sistema informático; telemóvel e telefone fixo, uma impressora de etiquetas, leitor de código de barras, scanner que auxilia nas contagens físicas, e material de escritório diverso.

Arquivados em prateleiras, encontram-se alguns documentos referentes aos produtos rececionados, nomeadamente notas de devolução, faturas, notas de crédito, documentação referente a fornecedores e promoções em vigor.

Constitui também parte integrante, um armário compacto de gavetas deslizantes, onde são armazenados a maioria dos medicamentos por ordem crescente de dosagem e alfabética de princípios ativos ou nomes comerciais, como acontece para os colírios, sistemas transdérmicos, soluções orais, psicotrópicos, pílulas e soluções injetáveis. Neste modelo de organização não estão incluídos os produtos termossensíveis ou de frio, que se encontram devidamente armazenados no frigorífico também aqui presente (entre os 2 e os 8 °C), sujeito a um controlo rigoroso da temperatura, por meio de registo eletrónico constante (semanalmente os dados são descarregados, impressos e arquivados) e de um alarme sonoro, que é acionado aquando de oscilações significativas.

Por fim, existe ainda um suporte reservado a produtos de venda livre, cujo prazo de validade esteja próximo do fim (4 a 6 meses de antecedência).

## **Piso 1**

- O **armazém principal** constitui o espaço de maiores dimensões para armazenamento, no qual podemos encontrar a grande maioria dos produtos existentes em *stock*, devidamente ordenados em estantes por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) ou divididos em secções (produtos cosméticos e de higiene corporal, xaropes, formas farmacêuticas sólidas não sujeitas a receita médica, material ortopédico, dispositivos

médicos, suplementos alimentares, entre outros). Alguns medicamentos específicos, como estupefacientes e psicotrópicos, colírios, injetáveis e aerossóis encontram-se armazenados, separadamente e por ordem alfabética de nome comercial, em módulos de gavetas deslizantes.

As condições de temperatura, humidade, iluminação e ventilação, verificadas e registadas periodicamente, respeitam as exigências específicas para armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem.

- A farmácia possui duas **instalações sanitárias** operacionais e um vestiário provido de cacifos, onde os colaboradores se podem equipar e guardar pertences pessoais.
- O **gabinete da direção técnica** destina-se sobretudo à concretização de tarefas relacionadas com a gestão, administração e contabilidade da farmácia. Aqui podemos encontrar diversos arquivos e documentos relacionados com a faturação, aspetos legislativos/burocráticos, procedimentos operacionais e também, várias fontes de informação técnico-científica. É muitas vezes utilizado como espaço de reunião com fornecedores, representantes de laboratórios ou delegados de informação médica, de forma a tratar com privacidade diversos assuntos que envolvem a direção técnica da farmácia.
- A farmácia dispõe ainda de uma **sala de reuniões ou zona de recolhimento**, equipada com mesa de reuniões, impressora, ar condicionado e estantes, onde se encontram diversos documentos que a farmácia deve manter arquivados.

### 2.3. Recursos Humanos

A farmácia conta com uma equipa jovem e dinâmica, constituída por 9 profissionais (Tabela 18). Diariamente, todos os elementos utilizam bata e cartão de identificação, com o respetivo nome e título profissional. A título complementar, providenciam apoio à farmácia um contabilista, uma empresa de limpeza, uma enfermeira e uma nutricionista.

**Tabela 18** - Equipa da Farmácia Sant'Ana

Cargos/Responsabilidades	Funcionários
Diretora técnica e proprietária	Paula Bártolo
Farmacêutica adjunta	Alexandra Mendes
Farmacêutica adjunta	Carolina Goulão

<b>Farmacêutico adjunto</b>	João Silva
<b>Farmacêutica</b>	Margarida Batista
<b>Farmacêutica</b>	Ana Fazendeiro
<b>Técnica de farmácia</b>	Joana Gonçalves
<b>Técnico auxiliar de farmácia</b>	Rute Valentim
<b>Técnico auxiliar de farmácia</b>	Ana Justino
<b>Empresa de limpeza</b>	Limpalbi
<b>Enfermeira</b>	Maria José Carrega
<b>Nutricionista</b>	Adriana Marcelino
<b>Contabilista</b>	António Abrantes

De facto, os recursos humanos encontram-se em conformidade com o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, que determina um número mínimo de 2 farmacêuticos por farmácia, e que estes devem constituir, tendencialmente, a maioria dos trabalhadores. Cada membro da equipa detém funções bem definidas, por forma a otimizar o trabalho desenvolvido.

### **2.3.1. Direção técnica**

A direção técnica da farmácia é assegurada em permanência pela farmacêutica diretora técnica, não podendo haver acumulação desta com quaisquer outras funções durante o horário de trabalho. No caso particular da FSA, a diretora técnica é também proprietária da farmácia. Compete-lhe, em especial <sup>[106]</sup>:

- a) Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- b) Garantir a prestação de esclarecimento aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c) Promover o uso racional do medicamento;
- d) Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica, só são dispensados aos utentes que a não apresentem por motivos de força maior, devidamente justificados;
- e) Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- f) Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- g) Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- h) Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- i) Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;

- j) Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos no Decreto-Lei n.º 307/2007, e demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

Neste sentido, o diretor técnico pode ser coadjuvado por farmacêuticos e pessoal devidamente habilitado, sob a sua direção e responsabilidade. <sup>[106]</sup>

### **3. Biblioteca e fontes de informação**

A intervenção do farmacêutico junto dos utentes, designadamente em atividades de promoção da saúde, é suportada por informação técnico-científica, imprescindível à prestação de cuidados farmacêuticos de forma segura e responsável. Assim, o farmacêutico deve dispor permanentemente de acesso físico ou eletrónico, a informações atualizadas sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização dos medicamentos. <sup>[107]</sup>

Nesse sentido, a farmácia para além de disponibilizar diversos recursos digitalizados e acesso à internet a todos os postos de atendimento, dispõe ainda de uma pequena biblioteca, na qual constam não só as publicações exigidas pela Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro, nos termos do DL n.º 307/2007, de 31 de agosto, como outras opcionais (p. ex. no âmbito da medicina veterinária). São consideradas fontes de acesso obrigatório, a Farmacopeia Portuguesa (IX edição), o Prontuário Terapêutico (PT), o Resumo das Características dos Medicamentos (RCM), formulários relevantes para a atividade, legislação farmacêutica e documentação oficial de regulação da atividade. <sup>[107]</sup> Adicionalmente, a farmácia elabora procedimentos operativos próprios que reúnem orientações pertinentes, com vista à melhoria contínua dos sistemas implementados.

Adicionalmente, podem ser consultados centros de informação especializados na compilação e tratamento de dados publicados, que têm como propósito responder a pedidos de informação e esclarecer dúvidas relacionados com medicamentos e produtos de saúde. De destacar, o Centro de Documentação e Informação sobre os medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional das Farmácias (ANF), o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos (OF), o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI) do INFARMED, o Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR) e o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) da ANF.

### **4. Gestão e administração da Farmácia**

As farmácias, para além de espaços de saúde, são também empresas. Nesse sentido, é fundamental que exista um aprovisionamento regular e planeado, procurando a sustentabilidade do serviço. <sup>[111]</sup>

#### **4.1. Sistema informático**

Nos dias que correm, tendo em conta o volume e diversidade de produtos disponibilizados, regimes de comparticipação de medicamentos, registos necessários e gestão do receituário, o apoio informático é indispensável à organização funcional das farmácias. A farmácia dispõe do *Sifarma 2000*, *software* desenvolvido pela Glintt (*Global Intelligence Technologies*), que reúne um conjunto de funcionalidades que suportam a grande maioria das atividades aqui desempenhadas, nomeadamente:

- Vendas, com ou sem comparticipação;
- Gestão dos utentes (dados pessoais, histórico de medicação dispensada, planos de comparticipação, etc.);
- Gestão de *stocks* e encomendas (realização e receção de encomendas, controlo de existências e prazos de validade, quebras, devoluções, etc.);
- Organização do receituário e faturação;
- Informação ao utente, tanto de carácter técnico-comercial (preços de venda ao público, percentagem de comparticipação, disponibilidade em *stock*, possibilidade de encomendas a distribuidores grossistas, medicamentos genéricos), como científica (indicações terapêuticas, contra-indicações, reações adversas e precauções de utilização, interações, composição, grupos homogêneos, doses e posologias);
- Registo de entradas e saídas de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes;
- Procedimentos contabilísticos.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de explorar diariamente, as potencialidades desta ferramenta.

#### **4.2. Sistema de gestão de qualidade**

Constitui objetivo da farmácia, melhorar o desempenho e qualidade dos serviços e cuidados de saúde prestados, por forma a satisfazer consistentemente as necessidades e expectativas dos utentes/clientes, cumprindo a legislação aplicável ao setor.

Compete à Dr<sup>a</sup>. Paula Bártolo, na posição de Diretora Técnica, assegurar o cumprimento dos procedimentos que constam do 'Manual de Gestão da Qualidade', anualmente revisto e atualizado sempre que necessário, e que satisfazem os requisitos da norma NP EN ISO 9001, das Boas Práticas de Farmácia e da legislação em vigor. De referir que as determinações definidas são de cumprimento obrigatório por todos os colaboradores da Farmácia, no âmbito do seu campo de atuação. [112]

No decorrer do estágio, assisti à entrega junto dos utentes de formulários anónimos, que pretendiam avaliar a regularidade com que se dirigem à farmácia e o seu grau de satisfação

quanto ao atendimento prestado. Acredito que iniciativas deste género possam ter impacto num futuro próximo uma vez que, acabam por espelhar de certa forma, a realidade e efetividade dos planos de funcionamento.

### 4.3. Aproveitamento e armazenamento

#### 4.3.1. Encomendas a fornecedores

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde, regra geral é mediada por distribuidores grossistas, que contactam diretamente com laboratórios e indústrias farmacêuticas. Dependendo por exemplo das quantidades necessárias e possíveis vantagens económicas, a própria farmácia pode efetivar pedidos de compra junto dos fornecedores (acontece frequentemente para produtos de dermocosmética). É fundamental que este processo esteja em concordância com as reais necessidades da farmácia, a rotatividade dos produtos a encomendar, a preferência por marca ou genérico e a sazonalidade.

A seleção dos fabricantes e distribuidores, devidamente autorizados pelo INFARMED, assenta numa análise criteriosa de diversos parâmetros, entre os quais: periodicidade das entregas, qualidade do serviço prestado, custos e flexibilidade, capacidade de inovação e cumprimento das boas práticas.<sup>[106]</sup> Assim, a título complementar e comparativo é relevante trabalhar com diferentes empresas, capazes de assegurar que os produtos adquiridos estão conforme os requisitos de compra especificados, os requisitos de qualidade da farmácia e os requisitos legais.

A farmácia conta diariamente com o apoio de duas distribuidoras de produtos farmacêuticos – *Alliance Healthcare, S.A.* e *Plural+Udifar* – concretizando geralmente duas **encomendas diárias** principais, baseadas nas propostas geradas automaticamente pelo *Sifarma 2000*, o qual permite definir *stocks* mínimos e máximos para os medicamentos e produtos de saúde. Adicionalmente, no decorrer do dia, podem surgir situações que careçam de requisições adicionais, nomeadamente reservas e pedidos urgentes, sendo processadas sob a forma de **encomendas instantâneas** ou por contacto telefónico (com registo em impresso próprio). Existem ainda, **encomendas via verde** que se destinam a determinados medicamentos que estejam em rutura de *stock* na farmácia, e que pertençam à listagem “Projeto Via Verde do Medicamento”, a qual pode ser consultada no sítio eletrónico do INFARMED.<sup>[113]</sup>

#### 4.3.2. Receção e conferência de encomendas

Regra geral, as encomendas chegam à farmácia acompanhadas de uma fatura e/ou guia de remessa em duplicado, que serve de base à sua receção e posterior conferência, via *Sifarma 2000*. Para além dos aspetos relacionados com o estado de conservação dos produtos e embalagens em si (p.ex. os medicamentos termolábeis são transportados em contentores com

isolamento térmico e termoacumuladores frios), torna-se essencial analisar alguns dos dados descritos neste tipo de documentos, nomeadamente:

- Número da fatura/encomenda;
- Designação e Código Nacional do Produto (CNP), e quando aplicável, respetiva forma farmacêutica, dosagem e número de unidades por embalagem;
- Quantidades encomendadas vs. quantidades rececionadas;
- Prazos de validade (PV);
- Preço de Venda à Farmácia (PVF) e Preço de Venda ao Público (PVP);
- Taxa de IVA aplicável;
- Possíveis bónus/ descontos.

Caso a encomenda não esteja criada, é necessário gerar a mesma no separador “Gestão de Encomendas” do *Sifarma*, introduzindo os dados requeridos nomeadamente, fornecedor, CNP de cada produto e quantidade fornecida. Quando uma fatura vem associada a várias encomendas, é possível agrupá-las recorrendo a um atalho do *Sifarma*. Na eventualidade de a quantidade rececionada ser inferior aquela que foi encomendada, é posteriormente avaliada a necessidade efetiva de realizar encomenda, sendo os produtos em falta transferidos para outro fornecedor.

A atualização, sempre que necessária, do PV e PVP constitui passo fundamental na gestão e manutenção eficaz dos produtos e serviços prestados. Por uma questão de segurança, o número de faturas/encomendas é duplamente validado, especialmente as que contemplem psicotrópicos e/ou benzodiazepinas. No caso particular das matérias-primas é importante averiguar que estas se encontram devidamente caracterizadas (identificação da matéria-prima e fornecedor em questão, n.º de lote, condições de conservação, prazo de validade e precauções de utilização), em perfeito estado de conservação e se vêm acompanhadas pelo boletim de análise, o qual deve estar em conformidade com a monografia respeitante, inscrita na Farmacopeia Portuguesa. Todos estes documentos anexos são arquivados em pasta própria, devendo o duplicado da fatura ser rubricado pelos elementos que realizam a receção e conferência.

A receção de encomendas foi uma das primeiras atividades que realizei, fundamental na familiarização com os vários produtos, nomes comerciais e substâncias ativas disponíveis no mercado.

### **4.3.3. Preço dos produtos**

Os medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e MNSRM participados, obedecem ao regime de preços máximos, definido no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho e devidamente autorizado pelo INFARMED.<sup>[114]</sup> Para estes, o PVP é inserido na própria cartanagem por parte das indústrias que os comercializam. Para os restantes medicamentos e

produtos de saúde, o preço é estabelecido e inscrito nos artigos com auxílio do *Sifarma*, tendo em conta a margem de lucro decidida pela farmácia. Para além disso, quando na FSA, chegavam na encomenda produtos com PVP diferente daqueles encontrados no *stock* existente, estes eram sinalizados (papel com o novo preço), e aquando do escoamento completo dos produtos com o preço antigo, este era por fim alterado no programa.

Neste campo, considero importante referenciar os grupos de compra, enquanto instrumentos preponderantes de negociação com as empresas grossistas e a própria indústria farmacêutica, capazes de beneficiar tanto as farmácias como os seus utentes.

#### **4.3.4. Armazenamento**

O armazenamento constitui uma etapa fundamental no circuito dos medicamentos e outros produtos de saúde. Tem em conta critérios específicos, como o tipo de produto, a sua rotatividade, quantidades rececionadas, espaço físico disponível e condições de conservação.

Os medicamentos termolábeis são os primeiros a ser armazenados, no frio, a uma temperatura compreendida entre os 2 e os 8 °C, sendo os restantes produtos guardados nos locais estabelecidos, atendendo às condições de luminosidade, temperatura (< 25 °C) e humidade (< 60 °C).<sup>[115]</sup> São quatro os termohigrómetros distribuídos pela farmácia (zona de atendimento, conferência, frigorífico e armazém), sujeitos a calibrações periódicas, que registam continuamente (de 10 em 10 segundos), os valores de temperatura e humidade. Semanalmente, os dados obtidos são descarregados e conferidos com recurso ao *software* ROTRONIC HW4, sendo os registos gráficos resultantes das medições do dispositivo, arquivados durante um período de 3 anos, devidamente assinados e acompanhados das justificações necessárias. Por exemplo, quando retiramos o dispositivo do frio, ocorre um pico de temperatura perfeitamente justificável. De referir que, as leituras dos termohigrómetros móveis, necessitam de ser interrompidas e iniciadas manualmente pelo operador.

Adicionalmente, é realizada uma verificação diária do funcionamento dos dispositivos de medição e dos valores de temperatura e humidade, concretizando um registo manual da temperatura em quatro momentos do dia (regra geral às 9h, 13h, 18h e 22h), por forma a complementar e suportar os registos eletrónicos. Assim, este procedimento de monitorização das condições de preparação e conservação dos medicamentos e produtos de saúde, permite adotar medidas de caráter corretivo e preventivo, procurando conformidade com os requisitos legais.

Durante o estágio, tive por várias vezes a oportunidade de participar deste processo.

### **4.3.5. Controlo dos prazos de validade**

O controlo dos prazos de validade é realizado aquando da receção e dispensa dos produtos, e adicionalmente no início de cada mês, tendo em conta uma listagem gerada pelo *Sifarma 2000*, que assinala os artigos cujo PV expira nos três meses seguintes. Esta informação é confirmada manualmente, e devolvidos ao respetivo fornecedor/laboratório, produtos que expiram dentro de 2 meses.

Independentemente do tipo de produtos, a sua disposição e rotação deve obedecer à regra “*First expire First out*” (FEFO), por forma a priorizar a dispensa daqueles que possuem PV inferior.

### **4.3.6. Devoluções**

A possibilidade de devolução dos produtos aos respetivos fornecedores/ laboratórios, favorece a minimização de perdas para a farmácia. Deve ser fundamentada com base nas justificações possíveis, entre as quais: irregularidades nos produtos entregues (embalagem danificada ou incompleta, produto alterado ou não encomendado, erro no pedido), recolha de produtos declarada pelo INFARMED ou pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (p.ex. por requerer remarcação do PVP ou ter sido retirado do mercado – em ambos os casos são acompanhados por uma circular de recolha) e ainda, PV expirados ou a expirar (três meses antes e até dois meses após).

Para o efeito é emitida e impressa em triplicado uma nota de devolução, sendo que duas das cópias seguem, devidamente carimbadas e assinadas, juntamente com o produto e a terceira é arquivada na farmácia até regularização do processo. Neste documento consta:

- Identificação da farmácia (morada, NIF, telefone, direção técnica);
- Data;
- Identificação do destinatário e respetivo NIF;
- Motivo da devolução;
- Identificação dos produtos (designação e CNP, eventualmente lote e prazo de validade, quantidade, preço de custo e venda, IVA e origem);
- Quantidade, custo e PVP total;
- Observações (onde pode ser descrita informação adicional, nomeadamente acerca do motivo da devolução);
- Carga (local, início, veículo) e descarga (local, fim, por quem foi rececionado);
- Código da Autoridade Tributária (obrigatório) – confere autorização para o transporte;
- Carimbo e assinatura;
- Código da farmácia (varia consoante o fornecedor);
- Indicação do programa certificado pela Autoridade Tributária (AT);
- Operador.

Quando o pedido de devolução é aceite, o fornecedor/ laboratório compromete-se a trocar o produto ou a emitir uma nota de crédito, que pretende devolver à farmácia a totalidade ou uma parte do valor do produto em questão. Nos casos em que o pedido não é aceite, o produto é devolvido à farmácia, que dá quebra do artigo, sendo posteriormente destruído por uma empresa autorizada no tratamento deste tipo de resíduos, que emite um documento comprovativo da destruição. Para as reservas, por norma estabelece-se um prazo de 4 dias úteis para o utente vir levantar, período exigido na devolução por exemplo de cosméticos, aos fornecedores. Quando o utente não vem levantar a reserva no decorrer do prazo estabelecido, determinados medicamentos ao invés de serem devolvidos, passam a integrar o *stock* da farmácia.

Ao longo do estágio, tive oportunidade de realizar tanto devoluções como regularização das mesmas. A regularização de devoluções implica a identificação da guia, local, data, fornecedor, n.º do documento (p. ex. nota de crédito ou guia de transporte), opção de regularização e dados dos produtos por regularizar.

#### **4.3.7. Correções de stock**

Por vezes, no decorrer do dia-a-dia das farmácias, podem ocorrer erros ao nível do sistema informático nomeadamente, durante o processo de entrada de uma encomenda, aquando de uma devolução ou até mesmo no registo da quantidade dispensada ao balcão, o que acaba por gerar *stocks* incorretos. Nesse sentido, para que possa ser obtida informação fidedigna acerca dos mesmos, a farmácia realiza regularmente, no decorrer do ano, contagens físicas aleatórias.

Neste âmbito, tive oportunidade de participar na contagem dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, com recurso a um dispositivo SCAN da Glintt, com o qual fazia a leitura ótica do produto e em seguida, introduzia a respetiva quantidade de embalagens. Posteriormente, descarregávamos os dados gerados automaticamente, para o computador, e procedíamos à transposição com a listagem de existências fornecida pelo *Sifarma*, obtendo assim uma listagem de diferenças. O passo seguinte seria averiguar as possíveis discrepâncias, recorrendo à contagem manual.

## **5. Dispensa de medicamentos**

O momento da dispensa de medicamentos, mais do que um simples ato de entrega, constitui uma oportunidade valiosa de aconselhar, educar e informar os utentes acerca dos medicamentos, fatores de risco e gestão de expectativas. Define-se como o ato profissional em que o farmacêutico, após uma avaliação farmacoterapêutica, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes, mediante a apresentação de uma prescrição médica ou em regime

de automedicação/indicação farmacêutica, conjuntamente com toda a informação indispensável à sua correta utilização.<sup>[115]</sup>

O estatuto do medicamento define **medicamento** como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”; já uma **substância** é “*toda a matéria, seja qual for a sua origem, humana, animal, vegetal ou química*”. A **forma farmacêutica** é o “*estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado*”.<sup>[82]</sup>

Sempre que aplicável, o utente pode optar pelo **medicamento de referência** (marca), “*medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos*” ou pelo **medicamento genérico**, “*medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados*”.<sup>[82]</sup>

De acordo com o DL n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos podem ser classificados quanto à dispensa em: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) ou Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).<sup>[82]</sup>

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

Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são dispensados mediante apresentação de uma prescrição médica válida. De acordo com o DL n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão abrangidos por esta classificação aqueles que<sup>[82]</sup>:

- 1) Possam constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do utente quando utilizados sem vigilância médica ou em quantidades consideráveis para fins distintos daqueles a que se destinam;
- 2) Contenham substâncias cuja atividade ou efeitos secundários prescindam de uma avaliação aprofundada;
- 3) Sejam administrados por via parentérica.

Existem três tipos de receitas médicas<sup>[116]</sup>:

- **Receita manual**, apenas permitida em situações excepcionais, previstas no artigo 8 da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Para o efeito, vem assinalado no canto superior direito da receita, o correspondente motivo da exceção designadamente, falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês. Para que a receita seja válida, deve incluir os seguintes elementos:

- ✓ Local de prescrição ou respetiva vinheta, se aplicável;
- ✓ Vinheta identificativa do prescriptor;
- ✓ Especialidade médica, se aplicável, contacto telefónico e endereço de correio eletrónico;
- ✓ Identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual;
- ✓ Nome e número de utente e, sempre que aplicável, o número de beneficiário;
- ✓ Entidade financeira responsável, tendo em conta as especificidades do utente;
- ✓ Se aplicável, regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas letras “R” (aplicável aos utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação) e “O” (aplicável aos utentes abrangidos por outro regime de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal);
- ✓ Identificação do medicamento (DCI, forma farmacêutica, dosagem, dimensão da embalagem, posologia e duração do tratamento, número de embalagens e, quando justificável, a designação comercial ou respetivo titular de AIM);
- ✓ Identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável;
- ✓ Data da prescrição;
- ✓ Assinatura do prescriptor.

A prescrição por nome comercial do medicamento ou do titular de AIM, só pode ser utilizada nos seguintes casos: medicamentos de marca sem similares; medicamentos que não disponham de medicamentos genéricos comparticipados; medicamentos que, por razões de propriedade industrial, apenas podem ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas; e justificação técnica do prescriptor, nas seguintes situações:

- a) Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (constantes da lista definida pelo INFARMED);
- b) Suspeita fundamentada, previamente reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.

Caso a prescrição não se enquadre nas situações acima mencionadas, ou na ausência da respetiva justificação, a dispensa deverá ser efetuada como se de uma prescrição por DCI se tratasse.

A prescrição tem uma validade de 30 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão, podendo ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, num total de 4 embalagens por receita e 2 embalagens por medicamento. Caso os medicamentos se apresentem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento. Não é permitida mais do que uma via da receita manual, pelo que a receita renovável não pode ser emitida através de prescrição manual.

- **Receita eletrónica materializada**, com uma validade de 30 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão, e com possibilidade de ser renovável por um período máximo de 6 meses (podendo dispor de 3 vias), tendo em conta a duração do tratamento e a dimensão da embalagem prescrita.

Em cada receita podem ser prescritos 4 medicamentos distintos com um total de 4 embalagens por receita, e um máximo de 2 embalagens por medicamento. Excepcionalmente, para medicamentos acondicionados em embalagens unitárias, podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento ou até 12 embalagens (divididas pelas 3 vias), no caso de terapêuticas de longa duração. Em cada receita deve constar a referência ao tipo de receita, de acordo com a seguinte listagem de siglas (Tabela 19):

**Tabela 19** - Tipos de receitas eletrónicas materializadas

Tipo de receita	Definição
RN	Prescrição de medicamentos;
RE	Prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo;
MM	Prescrição de medicamentos manipulados;
MA	Prescrição de medicamentos alergénios destinados a um doente específico;
EU	Prescrição de medicamentos para aquisição noutro Estado-membro;
MDT	Prescrição de produtos dietéticos;
MDB	Prescrição de produtos para autovigilância da Diabetes <i>Mellitus</i> (DM);
CE	Prescrição de câmaras expansoras;
BIO	Receita de medicamentos biológicos constantes no anexo à Portaria

	nº 48/2016, de 22 de março, na sua redação atual;
OST	Prescrição de produtos de ostomia/ incontinência/ retenção urinária;
PA	Prescrição de produtos de apoio;
FH	Prescrição de produtos com dispensa em farmácia hospitalar;
OUT	Prescrição de outros produtos (ex. produtos cosméticos, suplementos alimentares, etc.).

- **Receita eletrônica desmaterializada**, na qual cada linha de prescrição (Tabela 20) deve apenas contém um medicamento até ao máximo de 2 embalagens, caso se trate de medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, tendo uma validade de 60 dias seguidos, contados a partir da data da sua emissão; ou 6 embalagens, no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração, com uma validade de 6 meses contada a partir da sua emissão.

Para medicamentos de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento ou até 12 embalagens, no caso de tratamentos de longa duração. Excepcionalmente, o prescriptor poderá efetuar prescrições com número de embalagens superior, com validade de 12 meses, desde que devidamente fundamentadas no processo clínico do utente.

**Tabela 20** - Tipos de linhas de prescrição nas receitas eletrónicas desmaterializadas

<b>Tipo de linha de prescrição</b>	<b>Definição</b>
LN	Linha de prescrição de medicamentos;
LE	Linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo;
LMM	Linha de prescrição de medicamentos manipulados;
LMA	Linha de prescrição de medicamentos alergénios destinados a um doente específico;
LMDT	Linha de prescrição de produtos dietéticos;
LMDB	Linha de prescrição de produtos para autovigilância da DM;
LCE	Linha de prescrição de câmaras expansoras;

LOST	Linha de prescrição de produtos de ostomia/ incontinência/ retenção urinária;
LPA	Linha de prescrição de produtos de apoio;
LOUT	Prescrição de outros produtos.

Os tipos de receitas com os quais tive recorrentemente contacto durante o período de estágio foram, a receita eletrónica desmaterializada e a receita manual. Para o primeiro modelo, são necessários alguns dados de acesso nomeadamente, número da prescrição, código de acesso e código de opção. Como vantagens proporcionam maior segurança na autenticação, maior facilidade na emissão de receituário, menor número de receitas emitidas, maior autonomia, mobilidade e comodidade para o utente e ainda, maior rigor no combate à fraude. [117]

### 5.1.1. Estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes e psicotrópicos, apresentados nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.15/93, de 22 de janeiro, e n.º 1 do artigo 86º, do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, possuem as seguintes especificidades [118]:

- Nas prescrições eletrónicas materializadas ou manuais, são prescritos isoladamente, com referência ao tipo de receita “RE”; já as linhas de prescrição desmaterializadas devem conter a sigla “LE”;
- Aquando da dispensa, o farmacêutico tem de registar informaticamente, de forma obrigatória e independente do tipo de receita, os seguintes dados: identificação do utente e do seu representante (nome, data de nascimento, nº do cartão de cidadão e respetiva validade, morada), identificação da prescrição e médico prescriptor, da farmácia, do medicamento e quantidade dispensada, e ainda a data da dispensa;
- Os talões resumo bem como as receitas manuais ou materializadas (devidamente assinadas pelo utente ou seu representante), são arquivados na farmácia durante 3 anos.

Até ao dia 8 de cada mês, a farmácia envia ao INFARMED, via *e-mail*, o registo de saídas de estupefacientes e psicotrópicos referente ao mês anterior, extraído do *Sifarma*, bem como a digitalização das respetivas receitas manuais. Anualmente, até ao dia 31 de janeiro do ano seguinte, é enviado um mapa de balanço de entradas e saídas de MEP e benzodiazepinas. [119]

### 5.1.2. Entidades e regimes especiais de comparticipação

Tendo em conta a legislação atual é possível comparticipar medicamentos por meio de dois regimes - geral e especial - dependendo da patologia ou grupo de doentes. Também se encontra prevista, em legislação específica, a comparticipação pelo SNS de outras tecnologias de saúde.

O **regime geral** funciona com base num sistema de escalões (A - 90%, B - 69%, C - 37%, D - 25%, consoante a classificação farmacoterapêutica), no qual o Estado paga uma percentagem do PVP.<sup>[118]</sup> Já o **regime especial** prevê dois tipos de comparticipação, em função de:

- Beneficiários/ pensionistas do regime especial, para os quais a comparticipação do Estado acresce 5% no preço de medicamentos integrados no escalão A e 15% para os restantes escalões;
- Patologias ou grupos especiais de utentes, para os quais a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos utilizados, vem definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da saúde e, diferentemente graduada em função das entidades que o prescreveram ou dispensam;
- Cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal, para os quais o Estado comparticipa na totalidade, o valor dos medicamentos.<sup>[118]</sup>

Os **medicamentos manipulados**, comparticipados em 30%, bem como as respetivas condições de comparticipação, vêm definidas no Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Produtos destinados ao autocontrolo da **Diabetes Mellitus** (DM), são comparticipados pelo Estado em 85%, no caso das tiras-teste (para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria) e em 100% para agulhas, seringas e lancetas; a inclusão destes produtos no regime de comparticipações, implica que estejam sujeitos a um preço máximo de venda ao público. Para os utentes **ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária**, a comparticipação é de 100%, mediante apresentação de prescrição dos dispositivos médicos listados em anexo na Portaria n.º 92-F/2017. <sup>[120][121]</sup>

Para **subsistemas de comparticipação** de outras entidades, como por exemplo, o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários (SAMS), o Estado pode comparticipar uma fração do preço de venda e o organismo comparticipa outra, com base num modelo de complementaridade. Para usufruir das vantagens, o utente deve apresentar ao balcão o seu cartão de beneficiário e no final da dispensa, rubricar o recibo da medicação comparticipada pelo organismo em questão (para receitas manuais e materializadas é necessária fotocópia do cartão de beneficiário). Os planos de comparticipação e respetivos códigos podem ser consultados no *Sifarma* (p .ex. 01 para o SNS e 48 para pensionistas).

No decurso do estágio constatei que são ainda vários os utentes abrangidos pelo plano aplicável aos *“pensionistas e aos futuros pensionistas que tenham descontado, especificamente até 1984,*

para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios”, ao abrigo da Portaria n.º 287/2016.

### **5.1.3. Conferência do receituário e faturação**

Mensalmente, todas as receitas são novamente conferidas e ordenadas segundo os respetivos organismos de participação, por forma a detetar eventuais erros que impliquem a devolução das mesmas (prazo máximo de 60 dias para corrigir e reenviar as faturas). O receituário é processado via *Sifarma* que atribui, aquando da dispensa, um lote e número sequencial a cada receita, consoante o organismo. Cada lote é constituído por 30 receitas. Anexados às correspondentes receitas, são enviados devidamente carimbados e assinados, os seguintes documentos:

- 1) Relação resumo de lote, para cada organismo;
- 2) Verbete de identificação de lote;
- 3) Fatura mensal dos medicamentos.

O número de impressos e o seu destino está dependente da entidade a que correspondem. As receitas relativas ao SNS são recolhidas, preferencialmente até ao dia 5 do mês seguinte, pelos CTT (Correios de Portugal, S.A.), para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Já as receitas associadas a outras entidades seguem, até ao dia 10 do mês seguinte, para a Associação Nacional das Farmácias (ANF).

Neste âmbito, pude acompanhar e auxiliar no processo de fecho da faturação do mês de maio.

## **5.2. Preparação de medicamentos**

### **5.2.1. Medicamentos manipulados**

Um **medicamento manipulado** é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, que resulta de um “conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo”.<sup>[122]</sup>

A farmácia segue as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, definidas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 julho, que incluem normas relativas ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem. Neste âmbito, para cada medicamento manipulado, é elaborada uma ficha de preparação que reúne os seguintes dados <sup>[122]</sup>:

- a) Denominação do manipulado;

- b) Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- c) Composição do medicamento (matérias-primas e as respetivas quantidades, origem e número de lote);
- d) Descrição do material, equipamentos e técnica de preparação utilizados;
- e) Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- f) Descrição do acondicionamento;
- g) Data e rubrica de quem preparou e supervisionou a preparação do manipulado;
- h) Rótulo (identificação da farmácia e direção técnica, médico prescriptor, utente, número de lote atribuído pela farmácia, fórmula do manipulado, prazo de utilização, condições de conservação, advertências e instruções especiais, via de administração, posologia);
- i) Bibliografia utilizada.

Por fim, é atualizado o registo de movimentos de matérias-primas e eventuais ruturas de stock. O cálculo do PVP dos medicamentos manipulados tem por base o valor das matérias-primas, dos honorários da preparação e dos materiais de embalagem, cumprindo o estipulado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Podem ser objeto de comparticipação medicamentos manipulados, relativamente aos quais suceda uma das seguintes condições <sup>[120]</sup>:

- Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa e forma farmacêutica desejada;
- Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas destinadas a populações específicas, particularmente idosos e crianças;
- Existência de uma lacuna terapêutica ao nível dos medicamentos preparados industrialmente.

Os medicamentos que constam do anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 12 de dezembro, são comparticipados em 30 % do respetivo preço.<sup>[120]</sup>

Durante estágio tive a oportunidade de preparar os seguintes manipulados (Tabela 21):

**Tabela 21** - Manipulações realizadas durante o estágio curricular na Farmácia Sant'Ana

<b>Medicamento Manipulado</b>	<b>Indicação terapêutica</b>
<p>Solução alcoólica de ácido bórico à saturação;</p> <p>Vaselina salicilada com dermovate (Propionato de clobetasol 0,5 mg/g);</p> <p>Solução oral de prednisolona 5 mg/mL (5% m/V);</p>	<p>Tratamento tópico de otites externas, podendo também ser utilizado, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado;</p> <p>Tratamento de lesões inflamatórias da pele (p.ex. eczema, psoríase);</p> <p>Disfunção renal (pediatria);</p>

Solução antisséptica de base alcoólica (SABA).	Desinfecção das mãos e superfícies.
--	-------------------------------------

### 5.2.2. Preparações extemporâneas

As **preparações extemporâneas** referem-se a medicamentos preparados aquando da dispensa, devido ao baixo nível de estabilidade de determinado princípio ativo ou excipiente. Geralmente apresentam-se sob a forma de grânulos ou pó, que após reconstituição com água purificada, originam soluções ou suspensões.

No decorrer do estágio, assisti à preparação do antibiótico amoxicilina (Clamoxyl®) para uso pediátrico, de acordo com as indicações do fornecedor. No ato da dispensa é importante reforçar junto do utente que o frasco deve ser agitado antes da administração, qual o prazo de validade após a reconstituição e a forma correta de conservação.

### 5.3. Automedicação e aconselhamento

O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho define **automedicação** como 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*”. Em anexo neste despacho encontramos a listagem de situações passíveis de automedicação.<sup>[123]</sup>

Como subcategoria de MNSRM, existem Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), com indicações terapêuticas definidas e sujeitos a protocolos de dispensa estabelecidos pelo INFARMED. Embora não exijam prescrição médica, a respetiva dispensa está condicionada pela intervenção do farmacêutico.<sup>[124]</sup>

A crescente disponibilidade de medicamentos que prescindem de prescrição médica pode acarretar alguns riscos designadamente, dependência e interação medicamentosa, retardar de um diagnóstico, reações adversas, entre outros. Em contrapartida, surge como oportunidade para o farmacêutico alargar o seu campo de intervenção. Numa primeira fase, há que estabelecer o perfil do utente, recolhendo informação pertinente nomeadamente, duração dos sinais e/ou sintomas, eventuais antecedentes relevantes (p.ex. doenças), medicação habitual, situações especiais (p.ex. gravidez e amamentação) e expectativas face ao tratamento. No momento da dispensa, não existindo critérios para encaminhamento médico, a indicação farmacêutica deve basear-se numa abordagem não farmacológica, e quando necessário aconselhar terapêutica farmacológica. De facto, o uso incorreto dos medicamentos continua a ser um dos maiores problemas de saúde pública.

No decorrer do estágio, tive oportunidade de explorar diferentes MNSRM e realizar aconselhamentos no âmbito do tratamento da congestão nasal e rinorreia, dor de garganta e rouquidão, tosse seca e produtiva, rinite alérgica sazonal, ansiedade e insónias; cessação tabágica, entre outros.

## 6. Dispensa de outros produtos de saúde

### 6.1. Medicamentos e produtos de uso veterinário

Um **medicamento de uso veterinário (MUV)** é “*toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”. [125]

Classifica-se quanto à dispensa em:

- Medicamento não sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamento sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamento de uso exclusivo por médicos veterinários.

Já um **produto de uso veterinário (PUV)** constitui uma substância ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinada(s) à promoção do bem-estar, higiene e saúde animal, ao ambiente envolvente, designadamente às instalações e, inclusivamente, ao diagnóstico médico-veterinário. Em termos de legislação aplicável, destaca-se o Decreto-Lei n.º 237/2009 de 15 de setembro, que estabelece as normas a que devem obedecer o fabrico, a autorização de venda, a importação e exportação, a comercialização e ainda, a publicidade de PUV.

Neste âmbito, os produtos mais frequentemente procurados na farmácia incluem, desparasitantes internos e externos, antibióticos (p. ex. terramicina) e pílulas anticoncecionais para cães e gatos. De referir que a maioria destes produtos requerem indicação por parte do médico veterinário. Para os restantes casos, aquando da seleção e dispensa de determinado produto, o farmacêutico deve ter em consideração o animal em questão, respetivo peso corporal e idade, por forma a fornecer informação correta acerca da posologia, modo de utilização e condições de conservação.

## 6.2. Medicamentos e produtos homeopáticos

Os **medicamentos homeopáticos**, são obtidos a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num EM, e que pode conter vários princípios.<sup>[82]</sup>

Muitas vezes utilizados em alternativa à medicina convencional, pretendem estimular as defesas naturais do organismo, com restabelecimento do equilíbrio e bem-estar, e oferecer soluções para as afeções mais comuns nomeadamente: constipações, tosse, dores musculares, alergias, entre outras. Geralmente, têm a vantagem de poder ser utilizados por toda a família, incluindo crianças e grávidas, e serem úteis e eficazes também em complementaridade com os medicamentos convencionais, com risco reduzido de interação.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de aconselhar o Stodal<sup>®</sup>, xarope tradicionalmente utilizado no alívio da tosse seca e produtiva e o Arnigel<sup>®</sup>, que combina os benefícios da arnica para aliviar traumatismos ligeiros, tensão e fadiga muscular (ambos produtos dos laboratórios Boiron<sup>®</sup>).

## 6.3. Produtos fitoterapêuticos

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, um **medicamento à base de plantas** é “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”.<sup>[82]</sup>

A fitoterapia engloba produtos com diferentes formas farmacêuticas (cápsulas, comprimidos, chás ou infusões, ampolas, etc.), com aplicações na prevenção ou tratamento de doenças, e que têm em comum o facto de serem formulados à base de plantas ou substâncias derivadas. Para além de reconhecer as respetivas utilizações terapêuticas, é fundamental estar atento às principais contraindicações e interações inerentes à sua utilização.

Neste âmbito, notei que existe uma grande procura por produtos indicados na ansiedade ligeira temporária e dificuldade em adormecer (p.ex. Valdispert<sup>®</sup>, extrato seco de raiz de valeriana).

## 6.4. Suplementos alimentares

De acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, os **suplementos alimentares** são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras

com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”.<sup>[9]</sup>

Também neste âmbito, os utentes reconhecem o valor do aconselhamento farmacêutico, continuando a preferir adquirir estes produtos nas farmácias comunitárias. É de facto importante que cada caso seja avaliado individualmente antes da aquisição de qualquer suplemento, uma vez que podem existir contraindicações quando associados a determinadas patologias ou medicação. Assim, é fundamental apostar no desenvolvimento de ações que aumentem o nível de literacia dos utentes.

Durante o estágio constatei uma procura consistente, por produtos dirigidos às perturbações do sono (p.ex. Stilnoite®, à base de Melatonina, extrato de papoila da Califórnia, Melissa e Passiflora), dietas de emagrecimento (p.ex. produtos da Easyslim®), e conforto urinário (p.ex. Cistisil®, complexo de Arando Vermelho + Cavalinha + Uva ursina + FOS (fruto-oligossacáridos)).

## **6.5. Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os **alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos** são “*géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos*”.<sup>[126]</sup>

São vários os grupos de utentes que podem beneficiar de alimentação especial, particularmente:

- Pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados;
- Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde. <sup>[127]</sup>

Recordo-me por exemplo, da procura por produtos auxiliares à recuperação após ciclos que quimioterapia, como parte fundamental do processo de gestão da doença. Neste âmbito, pretendiam melhorar o estado nutricional do utente e por conseguinte, a sua qualidade de vida;

reduzir a perda de peso, gerir intolerâncias alimentares e diminuir períodos de internamento. O Fortimel®, distribuído em Portugal pela Nutricia Advanced Medical Nutrition, constitui um exemplo prático de suplemento nutricional oral hipercalórico e hiperproteico, utilizado frequentemente na gestão nutricional da malnutrição associada a doença.

## **6.6. Produtos cosméticos e de higiene corporal**

Um **produto cosmético** é por definição, “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais”. [128] Deve cumprir as obrigações previstas no Regulamento (CE) 1223/ 2009 de 30 de novembro e Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo D.L. 115/2009, de 18 de maio, D.L. 113/2010, de 21 de outubro e D.L. 63/2012, de 15 de março.

Esta categoria abrange um amplo espectro de produtos que fazem parte do nosso quotidiano designadamente, produtos de higiene corporal (p.ex. sabonetes, geles de banho e higiene íntima, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas, colutórios, entre outros), hidratação e proteção da pele (existem linhas específicas para os diferentes tipos e cuidados de pele). Dada a diversidade de produtos e marcas disponíveis, é frequente os utentes solicitarem aconselhamento farmacêutico.

Na FSA, o facto de todos os produtos estarem catalogados, e dispostos em lineares e gôndolas devidamente organizados por categorias e marcas comerciais, facilita o direcionamento tanto dos utentes como dos profissionais. Para além disso, as formações que as próprias marcas promovem acrescentam valor ao aconselhamento, uma vez que concretizam aspetos chave acerca dos produtos, e permitem esclarecer potenciais dúvidas.

No decorrer do estágio tive oportunidade de aconselhar alguns produtos cosméticos particularmente, pastas dentífricas e geles de higiene íntima.

## **6.7. Artigos de puericultura**

A puericultura, enquanto subespecialidade pediátrica, dedica-se ao cuidado da saúde e bem-estar das crianças e adolescentes, atendendo às particularidades próprias do seu desenvolvimento, e também da família, especialmente grávidas e puérperas. Regra geral, destinam-se a facilitar o sono, relaxamento, higiene e alimentação das crianças nos primeiros anos de vida.[82]

São vários os artigos de puericultura que podemos encontrar na farmácia principalmente, chupetas, biberões, escovas ou pentes, cremes e loções hidratantes, geles de banho, soutiens de amamentação, entre outros.

## 6.8. Dispositivos médicos

Segundo a Diretiva dos Dispositivos Médicos 93/42/CEE, transposta para a legislação nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, temos que um **dispositivo médico** é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos”.<sup>[129]</sup>

Para além da marcação CE inscrita nos dispositivos médicos, que constitui um pré-requisito à introdução e livre circulação no Mercado Europeu; encontram-se organizados em diferentes classes (I, IIa, IIb e III), consoante a sua utilização e tendo em conta a duração de contacto com o organismo, grau de invasibilidade, anatomia afetada, e potenciais riscos resultantes da conceção técnica e fabrico. A entidade reguladora nacional responsável por todos os tipos de dispositivos médicos é o INFARMED. <sup>[129]</sup>

**Tabela 22** - Exemplos de dispositivos médicos que podemos encontrar na Farmácia Sant’Ana

Classificação	Exemplos
Dispositivos médicos de classe I (baixo risco)	Sacos coletores de urina, sacos para ostomia, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas para fins médicos, muletas, ligaduras, algodão hidrófilo
Dispositivos médicos de classe IIa (baixo médio risco)	Compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, termómetros, medidores de pressão arterial, lancetas, agulhas, luvas cirúrgicas
Dispositivos médicos de classe IIb (alto médio risco)	Canetas de insulina, preservativos masculinos, soluções de conforto para portadores de lentes de contacto
Dispositivos médicos de classe III (alto risco)	Pensos com medicamentos

Existem ainda dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*, como testes de gravidez, equipamentos para medição da glicemia, frascos para colheita de urina e autotestes rápidos de antígeno SARS-CoV-2.

## 7. Relação Farmacêutico – Utente – Medicamento

### 7.1. Aspectos éticos, deontológicos e informação ao utente

*“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde”.* [130]

A informação ao utente é imprescindível para o uso responsável do medicamento. Nesse sentido, o farmacêutico deve ser capaz de promover uma comunicação ativa, que procure informar e aconselhar acerca da utilização correta, efetiva e segura dos medicamentos e produtos de saúde, por forma a maximizar o resultado terapêutico. A linguagem deve ser adaptada a cada utente e a informação simples, objetiva e facilmente compreensível, permitindo-lhe ser capaz de tomar decisões acerca do tratamento e esclarecer eventuais dúvidas. Resumidamente, apostar numa “comunicação aberta”, na qual escutamos o utente com empatia, fazemos perguntas abertas e transmitimos informação de qualidade, assegurando que a mesma é entendida e aceite.

A informação ao utente pode ser:

- **Escrita**, com indicação da posologia, indicações de toma, duração do tratamento, etc.;
- **Verbal**, reforçando a importância da adesão à terapêutica, alertando para condições especiais de armazenamento, procurando esclarecer as dúvidas do utente, e assegurar que a informação foi compreendida;
- **Através de materiais informativos**, recorrendo a cartazes expostos na farmácia, folhetos informativos, entre outros.

O farmacêutico, pelas suas qualificações e competências, deve assumir responsabilidade na promoção da saúde e prevenção da doença, contribuindo para o aumento da literacia e ganhos em saúde, e por conseguinte para a sustentabilidade do SNS.

Durante o estágio na farmácia constatei que o farmacêutico, efetivamente, “exerce as suas funções com inteira autonomia deontológica, científica e técnica”, e se dedica a valorizar o seu título profissional, colocando-o ao serviço da comunidade. [130]

## 7.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância visa proteger os utentes e por conseguinte a saúde pública, promovendo uma utilização mais segura dos medicamentos com minimização da ocorrência de reações adversas. <sup>[115]</sup>

Neste âmbito, as farmácias comunitárias desempenham um papel fundamental enquanto parte integrante do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Apesar de não terem acesso ao processo clínico do utente, o que acaba por limitar o processo de monitorização da segurança, estabelecem uma relação de proximidade com a comunidade, que possibilita um acompanhamento nas diferentes fases do tratamento. Assim, cabe ao farmacêutico enquanto responsável pela dispensa e aconselhamento farmacoterapêutico, identificar e notificar suspeitas de RAMs, combatendo a problemática da subnotificação.

As RAMs podem ser notificadas por profissionais de saúde, responsáveis pela comercialização dos medicamentos e utentes, via *online* através do “Portal RAM” ou preenchendo um formulário de notificação, também disponível no sítio eletrónico do INFARMED. Este processo requer o envio e tratamento de alguns dados pessoais, quer do doente (p.ex. iniciais, idade e sexo), quer do notificador (contacto, para caso haja necessidade de esclarecimento ou informação adicional). Para além disso, deve ser fornecida a seguinte informação:

- Descrição do efeito indesejável;
- Dose e o nome do medicamento que se suspeite ter causado o efeito indesejável (nome comercial e substância ativa);
- Número de lote do medicamento (indicado na embalagem);
- Quaisquer outros medicamentos tomados na mesma altura (incluindo MNSRM, medicamentos à base de plantas e contraceptivos);
- Quaisquer outras doenças que possam afetar a pessoa que apresentou o efeito indesejável. <sup>[131]</sup>

## 8. Serviços e cuidados de saúde prestados na farmácia

O Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto prevê a possibilidade das farmácias comunitárias prestarem serviços farmacêuticos de promoção da saúde e bem-estar dos utentes. <sup>[106]</sup> Neste âmbito, têm ocorrido alterações no enquadramento legislativo da farmácia comunitária, no sentido de a valorizar enquanto importante espaço de saúde, cada vez mais reconhecido pelos utentes, por se adaptar ao mercado e paradigma atual.

Enquanto a Portaria nº 1429/2007, de 2 de novembro define esses serviços, o Decreto-lei n.º 62/2016, de 12 de setembro, estabelece os termos e condições da sua prestação, respeitando na íntegra as competências atribuídas a outras profissões de saúde. <sup>[132][133]</sup>

## **8.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos**

Na farmácia, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos é efetuada no GAP, sendo os resultados obtidos anotados em ficha própria, por forma a cumprir o protocolo estabelecido e acompanhar a evolução do utente.

Após a interpretação dos valores, o farmacêutico deve elaborar um aconselhamento personalizado, sensibilizando os utentes para a necessidade de controlarem estes parâmetros por meio de mudanças no estilo de vida e, sempre que aplicável, reforçando a importância da adesão à terapêutica. Quando necessário, o utente é encaminhado para o médico.

### **8.1.1. Glicémia capilar**

A determinação da glicémia (Tabela 23), ou seja, da concentração de açúcar que circula no sangue num determinado momento, é fundamental para o diagnóstico e controlo da DM, um dos distúrbios metabólicos com maior impacto na saúde da população mundial.

É realizada a partir de uma amostra de sangue capilar, recorrendo a um aparelho de autovigilância, podendo os valores obtidos variar consoante a hora do dia, atividade física, medicação (p.ex. insulina e antidiabéticos orais) e alimentação. Também a frequência da análise depende de diversos fatores nomeadamente, tipo de diabetes, tratamento instituído, idade, rotinas, entre outros. Deve realizar-se em jejum (mínimo de 8 horas) ou 2 horas após a refeição.

O procedimento tem início com a colocação de luvas por parte do farmacêutico, e a desinfeção do dedo do utente com álcool a 70%. Em seguida, aplica-se ao aparelho ligado uma tira de teste, e punciona-se o dedo com uma lanceta, por forma a recolher uma pequena amostra de sangue que se deslocará na tira por capilaridade. Por fim, oferecemos ao utente uma compressa para que possa limpar o dedo, e descartamos os resíduos biológicos e material corto-perfurante para os contentores adequados.

**Tabela 23** - Valores de referência da DGS para a glicemia [132]

Valores de referência (mg/dL)		
<b>Glicémia normal</b>	Jejum	70-110
	2h pós-prandial	< 140
<b>Hiperglicemia intermédia</b>	Jejum	110-126
	2h pós-prandial	140-200
<b>DM</b>	Jejum	≥ 126
	2h pós-prandial	≥ 200

### 8.1.2. Triglicéridos e colesterol total

O colesterol e os triglicéridos, lípidos fundamentais ao bom funcionamento do nosso organismo, são determinados de forma rápida e simples pela mesma técnica de punção capilar. A medição correta do perfil lipídico deverá ser realizada com jejum superior a 8 horas, principalmente para uma leitura adequada dos triglicéridos. Tendo por base valores de referência, o colesterol total no sangue deve ser inferior 190 mg/dL, e os triglicéridos inferiores a 150 mg/dL.<sup>[134]</sup>

Apesar de estes parâmetros fazerem naturalmente parte da fisiologia do nosso organismo, quando atingem níveis elevados, passam a constituir um fator de risco, principalmente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Nesse sentido, avaliar antecedentes relevantes (p.ex. tabagismo, fatores hereditários) e implementar mudanças de estilo de vida, nomeadamente ao nível da alimentação e exercício físico, são medidas prioritárias.

### 8.1.3. Peso, altura e IMC

O cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) constitui um método prático e frequentemente utilizado, para relacionar o peso e a altura de um indivíduo. No entanto, não deve ser considerado como ferramenta única para o diagnóstico de défice ou excesso de peso, uma vez que não é capaz de diferenciar o tipo de massa. Para além disso, não tem em conta o género ou a idade específica do utente e não consegue precisar focos de acumulação de gordura.

Define-se como a divisão do peso total do indivíduo (em quilogramas), pelo quadrado da sua altura (em metros):

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$

O resultado deste cálculo deve ser analisado de acordo com a classificação definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 24), válida para adultos (20-65 anos):

**Tabela 24** - Valores de referência da OMS para o IMC [135]

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo peso	≤ 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Pré-obesidade	25 – 29,9
Obesidade grau I	30 – 34,9
Obesidade grau II	35 – 39,9
Obesidade grau III	≥ 40

#### 8.1.4. Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial (PA), força ou tensão que o sangue exerce contra as paredes dos vasos sanguíneos durante a sua circulação, mede-se com recurso a um esfigmomanómetro. A farmácia dispõe inclusivamente de equipamentos automáticos, de calibração periódica.

Antes da avaliação devem existir alguns cuidados tais como, repousar na posição sentada durante pelo menos 5 minutos, evitar fumar e/ou consumir café na hora anterior. Devem ser realizadas, com as costas e braços devidamente apoiados, três medições da pressão arterial, com 1-2 minutos de intervalo, sendo que o valor a considerar resulta da média dos dois últimos resultados. Numa primeira avaliação, é definido qual o braço a utilizar nas consultas subsequentes, considerando o valor de pressão arterial mais elevado. A periodicidade das mesmas depende dos valores de PA encontrados (Tabela 25).

**Tabela 25** - Valores de referência da DGS para a PA [135]

<b>Classificação</b>	<b>Valores de referência (mmHg)</b>	
	<b>Pressão arterial sistólica (PAS)</b>	<b>Pressão arterial diastólica (PAD)</b>
Ótima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensão	> 140	> 90

A longo prazo, a hipertensão arterial (HTA) é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de AVC, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca e renal, perda gradual da visão, disfunção erétil e doença arterial periférica. Neste âmbito, as intervenções sobre o estilo de vida assumem extrema importância, particularmente [136]:

- Adotar uma dieta nutricionalmente equilibrada e variada (rica em legumes, verduras e legumes, frutas, cereais integrais e pobre em gorduras totais e saturadas);
- Praticar exercício físico regularmente (30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana);
- Restringir o consumo de álcool (máximo 2 bebidas/dia) e cessar o consumo de tabaco;
- Diminuir o consumo de sal (dose diária < 5,8 g);
- Controlar e manter o peso normal ( $18,5 \leq \text{IMC} < 25$ ; perímetro abdominal < 94 cm no homem e < 80 cm na mulher).

## **8.2. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis**

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) é um dos serviços de promoção da saúde que pode ser prestado nas farmácias. Com o propósito de garantir que esta atividade se processa adequadamente, devem ser cumpridos os requisitos obrigatórios de segurança (no que respeita a instalações, equipamentos, material) presentes na Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro e na Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro. Assim, “*A administração de vacinas nas farmácias de oficina deve ser executada por farmacêuticos, que devem estar habilitados com formação complementar específica, reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, sobre administração de vacinas e suporte básico de vida, nomeadamente no tratamento de reação anafilática*” Para além disso, a farmácia deve dispor de um GAP devidamente equipado com uma marquesa ou cadeira reclinável, armário para a arrumação do material utilizado, superfície de trabalho que permita a manipulação e preparação da vacina, contentores de resíduos adequados, desinfetante de mãos e superfícies, álcool a 70%, compressas, luvas e pensos rápidos. [137]

A farmácia conta com 4 farmacêuticos que apresentam as competências necessárias à administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Ainda assim, sempre que possível, este serviço fica preferencialmente ao encargo da Enfermeira Maria José.

Face a uma reação aguda subsequente à administração de uma vacina ou injetável, impõe-se [138]:

- Pedir ajuda (112);
- Avaliar o doente;
- Adotar as medidas farmacológicas e não farmacológicas consideradas necessárias, se possível com a orientação dos profissionais do CODU (Centro de Orientação de Doentes Urgentes, do INEM);
- Monitorizar o doente até à chegada da emergência médica e atuar em conformidade.

### **8.3. Testes rápidos de antígeno (TRAg) SARS-CoV-2**

A testagem constitui, sem sombra de dúvida, uma importante ferramenta no controlo da transmissão da infeção por SARS-CoV-2. Desde o início da pandemia, tem sido notória a mobilização exemplar por parte das farmácias, no sentido de aumentar a capacidade de resposta à comunidade. A farmácia não deixou de aderir ao regime excecional e temporário de comparticipação pelo SNS, permitindo aos cidadãos um acesso mais cómodo, próximo e célere a este serviço.

Para além de um registo válido na Entidade Reguladora da Saúde (ERS), as farmácias precisam de comunicar a prestação deste serviço, ao abrigo da Portaria n.º 138-B/2021, de 30 de junho, através do Portal Licenciamento<sup>+</sup>, disponível no sítio eletrónico do INFARMED. [139]

Numa primeira fase, toda a equipa foi devidamente capacitada para saber atuar perante uma suspeita de infeção por SARS-CoV-2, e promover junto da população medidas de prevenção da doença. Foram adotadas estratégias personalizadas de proteção individual, como implementação de acrílicos, reorganização do espaço físico da farmácia (com restrição do número total de pessoas que ocupam, simultaneamente, o espaço disponível), uso obrigatório de máscara e distribuição de desinfetantes para higienização das mãos e superfícies. Neste sentido, tornou-se importante compreender a necessidade de utilizar diferentes equipamentos de proteção individual (EPI) nomeadamente, máscara, bata, luvas, viseira, touca e cobrir sapatos.

Passaram a ser realizados, mediante marcação, testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional que visam detetar proteínas específicas do vírus, a partir de amostras de exsudado (por norma, da nasofaringe), obtidas com uma zaragatoa. Com valores de sensibilidade e especificidade, superiores ou iguais a 90% e 97% respetivamente, apresentam resultados entre 15 e 30 minutos. São úteis na deteção da infeção ativa, devendo por isso ser realizados nos primeiros 3-5 dias de doença (fase sintomática), por forma a diminuir a probabilidade de resultados falsos negativos. Para o efeito, os utentes deverão trazer consigo o seu documento de identificação pessoal, e preencher a prova do consentimento informado, fornecida ao balcão da farmácia. Por fim, o resultado obtido é comunicado ao utente (presencialmente, via SMS, email e/ou chamada telefónica) e integrado no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE). Neste âmbito, tive oportunidade de assistir ao registo e envio dos resultados.

Quando realizei estágio na FSA, existia a possibilidade de os testes serem comparticipados mediante apresentação por parte dos utentes de uma prescrição médica, dado que passaram a constituir um meio complementar de diagnóstico e terapêutica.

Em suma, esta medida contribuiu significativamente para a identificação e isolamento precoce de casos, e conseqüentemente para a mitigação da transmissão, zelando pela segurança, saúde e bem-estar da comunidade e, em especial dos grupos de risco.

## **8.4. Consultas de aconselhamento nutricional**

A farmácia disponibiliza, uma vez por semana, consultas de aconselhamento nutricional. Pretendem oferecer um aconselhamento individualizado em termos de plano alimentar, com ou sem recurso a suplementos nutricionais adequados a cada utente, com vista a atingir determinadas metas individuais (p.ex., perda de peso) e eventualmente, controlar e acompanhar doenças e/ou condições como hipertensão, DM, colesterol elevado, restrições alimentares, entre outras.

A colaboração entre farmacêuticos e outros profissionais de saúde, para além de constituir uma mais-valia para a população, acompanha a evolução do papel das farmácias comunitárias no sistema de saúde.

## **8.5. VALORMED e gestão de resíduos**

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso de origem doméstica, através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM).<sup>[140]</sup>

Para o efeito, a farmácia dispõe de um expositor metálico onde são inseridos contentores de cartão, ambos identificados com logotipo da VALORMED. Aqui são depositados não apenas os medicamentos inutilizados e os que estão fora de prazo, mas também materiais de acondicionamento e embalagem (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, etc.). Adicionalmente, podem ser entregues acessórios utilizados na administração de medicamentos como colheres, seringas doseadoras, copos, conta gotas, inaladores e cânulas.<sup>[141]</sup>

Por outro lado, não devem ser depositadas agulhas, seringas ou qualquer outro material cortopunçante, termómetros de mercúrio, material de penso ou cirúrgico (p.ex. álcool, algodão, gaze, água oxigenada e tintura de iodo), produtos químicos (p.ex. detergentes, lixívia), aparelhos eletrónicos, lâmpadas, pilhas ou radiografias. Uma vez cheios, os contentores são selados e recolhidos por armazenistas, também responsáveis pela distribuição dos medicamentos pelas farmácias, ficando o duplicado do registo gerado arquivado na farmácia. Por fim, a VALORMED recolhe os contentores e transporta-os para o seu centro de tratamento de resíduos, onde os separa e classifica (cartão, plástico e vidro são enviados para a reciclagem; os restantes resíduos são eliminados de uma forma segura por incineração).<sup>[140,141]</sup>

De facto, o envolvimento e participação ativa por parte das farmácias, na sensibilização e educação ambiental em relação aos resíduos dos medicamentos, tem sido determinante no sucesso deste projeto.

Para além da VALORMED existem outras empresas envolvidas na gestão de resíduos, designadamente a Rentokil *Initial* Portugal, e a Ambimed – Gestão Ambiental Lda.

## 9. Formações e projetos desenvolvidos

No decorrer do estágio na farmácia Sant’Ana tive oportunidade de assistir a uma ação de formação direcionada ao Claritine® (loratadina) 10mg comprimidos, da Bayer. Esta permitiu-me consolidar facilmente as características do produto (p.ex. alívio dos sintomas de rinite alérgica e urticária, durante 24 horas; sem efeito sedativo; 1 toma diária independente do horário das refeições; apto para crianças a partir dos 6 anos e com mais de 30 kg) e consequentemente, apresentá-lo com mais confiança e detalhe, no decurso de um aconselhamento.

Para além disso, concretizei um trabalho de pesquisa em torno de suplementos alimentares à base de plantas comercializados na farmácia, reunindo aspetos como: precauções especiais e avisos, efeitos adversos e interações com medicamentos.

## 10. Análise SWOT

**Tabela 26** - Análise SWOT

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localização e espaço físico da farmácia (estacionamento abundante, proximidade com o hospital, hipermercado e paragens de autocarro, possibilidade de os utentes interagirem com diversos produtos expostos em lineares e gôndolas);</li> <li>• Equipa de trabalho dinâmica e profissional;</li> <li>• Vantagens exclusivas do Cartão Saúde;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterogeneidade de utentes;</li> <li>• Realização de poucos rastreios;</li> <li>• Dificuldades na dispensa e aconselhamento de medicamentos/produtos de uso veterinário (MUV/PUV), dada a insuficiente formação neste âmbito;</li> <li>• Transversal a todas as farmácias – barreiras no acesso aos dados em saúde, potenciadoras de ineficiências e lacunas na prestação de cuidados.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fidelização dos utentes;</li> <li>• Formação contínua;</li> <li>• Acesso ao medicamento.</li> </ul>	
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforçar presença nas redes sociais (publicitando campanhas de sensibilização e promocionais, partilhando sugestões de cuidados farmacêuticos sazonais, esclarecendo dúvidas, etc.);</li> <li>• Alargar o leque de serviços prestados (p.ex. consulta farmacêutica, consulta de podologia, preparação individualizada da medicação, dispensa de medicamentos ao domicílio ou através da internet).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crise económica;</li> <li>• Concorrência (por parte do supermercado do lado, que disponibiliza produtos de venda livre e MNSRM e de parafarmácias com preços bastante competitivos, nomeadamente no âmbito da dermocosmética).</li> </ul>

## 11. Perspetivas futuras

No que toca a perspectivas futuras no âmbito da farmácia comunitária, são vários os desafios designadamente:

- O custo com medicamentos, que continua no topo dos obstáculos no acesso aos cuidados de saúde;
- A insuficiente valorização do papel das farmácias em matéria de vacinação;
- Intervenção no sentido de rentabilizar categorias com grande potencial de crescimento, como por exemplo a saúde dos olhos e ouvidos;
- Alargar os serviços de enfermagem disponibilizados nas farmácias, com possibilidade de ampliar os cuidados prestados e melhor conjugar o acesso aos cuidados primários com a conveniência individual;
- A implementação de consultas farmacêuticas;
- A partilha de informação clínica entre os diversos intervenientes em saúde, com garantia da proteção de dados e do indivíduo;

- Alargar o “sistema de acesso de proximidade” a medicamentos de uso restrito hospitalar, para determinadas doenças, permitindo ao utente maior autonomia e capacidade de gerir a sua doença, bem como a diminuição da pressão sobre os cuidados de saúde primários e poupança de recursos;
- A renovação automática da medicação para doentes crónicos que, para além de permitir aos utentes um acesso mais rápido e cómodo à sua medicação, também contribui para o descongestionamento dos serviços de saúde.

## 12. Conclusão

O estágio curricular na Farmácia Sant’Ana possibilitou-me a oportunidade de interagir com uma realidade profissional que desconhecia, no seio de uma equipa acolhedora e sempre disposta a auxiliar-me nas tarefas e desafios propostos. Capacitou-me de novas competências nas mais diversas esferas de atuação do farmacêutico comunitário, desde aquisição e consolidação de conhecimentos técnico-científicos, fundamentais à prática farmacêutica, até ao desenvolvimento de importantes *soft-skills* (habilidades e competências relacionadas ao comportamento humano), nomeadamente: comunicação interpessoal, capacidade de trabalhar em equipa, proatividade, adaptabilidade, organização, empatia, autonomia, resolução de conflitos, pensamento crítico, responsabilidade e comprometimento, entre outras.

Compreendi que o farmacêutico comunitário assume um papel determinante na Saúde Pública, enquanto profissional altamente qualificado e próximo do cidadão, capaz de fornecer um apoio eficiente em ações de promoção da segurança no uso do medicamento, suporte em situações de indisponibilidade de medicamentos no mercado, acompanhamento e garantia da adesão à terapêutica, uso responsável do medicamento, promoção da literacia em saúde, entre outros serviços. Com uma abordagem cada vez mais centrada no utente e nas suas necessidades, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica, as farmácias são frequentemente o primeiro local a que portugueses recorrem em questões de saúde. De facto, os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade, confiança e competência profissional.

Em suma, o estágio curricular na farmácia Sant’Ana foi sem dúvida o auge do meu percurso académico, que veio incentivar-me a abraçar os desafios da profissão e a procurar valorizá-la.

## Bibliografia

1. *Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147, série I-A páginas 3724 - 3728.*
2. Food Supplements Europe. Consumer survey on food supplements in the EU. 2022. Available at: [https://foodsupplementseurope.org/wp-content/uploads/2022/07/FSE-Consumer\\_Survey-Ipsos-2022.pdf](https://foodsupplementseurope.org/wp-content/uploads/2022/07/FSE-Consumer_Survey-Ipsos-2022.pdf).
3. Deco Proteste. No último ano, 41% dos portugueses consumiram suplementos alimentares. 2021. Available at: <https://www.deco.proteste.pt/saude/doencas/noticias/ultimo-ano-41-portugueses-consumiram-suplementos-alimentares>. Accessed January 2, 2023.
4. Safe Food Advocacy Europe. Botanical Food Supplements: Understanding the way to inform and protect consumers. 2022. Available at: <https://www.safefoodadvocacy.eu/wp-content/uploads/2022/02/SAFE-Botanical-food-supplements-REPORT.pdf>.
5. European Food Safety Authority. Botanicals. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/botanicals>. Accessed April 20, 2023.
6. Anthony Booker. Up to 40% of Some Herbal Supplements Are Mislabeled or Contain Adulterants. 2016. Available at: <https://scitechconnect.elsevier.com/herbal-supplements-mislabeled-adulterants/>. Accessed January 3, 2023.
7. DGAV - Suplementos Alimentares. Available at: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>. Accessed September 24, 2022.
8. Informação profissional para a indústria alimentar portuguesa - Emília Freire. Conferência de alto nível sobre suplementos alimentares: Todos pela harmonização. 2021. Available at: <https://www.ialimentar.pt/Artigos/350175-Todos-pela-harmonizacao.html>. Accessed April 20, 2023.
9. *Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Diário da República n.º 120, Série I, páginas 4389-4394.*
10. INFARMED. Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. *Bol Farm* 2017; 21(3). Available at: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7>.
11. *Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro de 2009.*
12. EFSA - Food Supplements. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>. Accessed September

- 24, 2022.
13. DGAV. Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares. Available at: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/procedimento-de-notificacao-de-suplementos-alimentares/>. Accessed January 2, 2023.
  14. European Commission. Mutual recognition of goods. Available at: [https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/goods/free-movement-sectors/mutual-recognition-goods\\_en](https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/goods/free-movement-sectors/mutual-recognition-goods_en). Accessed January 8, 2023.
  15. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (CE) N.º 1170/2009 da Comissão de 30 de Novembro de 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1170&qid=1617029169729&from=PT>.
  16. European Commission. Novel Food. Available at: [https://food.ec.europa.eu/safety/novel-food\\_en](https://food.ec.europa.eu/safety/novel-food_en). Accessed February 6, 2023.
  17. DGAV. Novos alimentos. 2023. Available at: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/garantir-a-seguranca-dos-alimentos/novos-alimentos-2/>. Accessed February 6, 2023.
  18. European Food Safety Authority. Cannabidiol novel food evaluations on hold pending new data. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/cannabidiol-novel-food-evaluations-hold-pending-new-data>. Accessed January 10, 2023.
  19. *Economia e Transição Digital, Finanças, Administração Interna, Justiça, Saúde e Agricultura. Portaria n.º 83/2021, de 15 de abril. Diário da República n.º 73/2021, Série I de 2021-04-15, páginas 5-12.*
  20. Lachenmeier DW, Sproll C, Walch SG. Does Cannabidiol (CBD) in Food Supplements Pose a Serious Health Risk? Consequences of the European Food Safety Authority (EFSA) Clock Stop Regarding Novel Food Authorisation. *Psychoactives* 2023; 2(1): 66–75. Available at: <https://doi.org/10.3390/psychoactives2010005>.
  21. DGAV. *Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos*. Available at: [https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2020/09/PRODUTOS-FRONTIEIRA\\_Med.pdf](https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2020/09/PRODUTOS-FRONTIEIRA_Med.pdf).
  22. Partial Agreement in the Social and Public Health Field. Homeostasis, a model to distinguish between foods (including food supplements) and medicinal products. 2008. Available at: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2021/04/LINK-10-Homeostasis.pdf>. Accessed January 4, 2023.
  23. Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares. *J Of das Comunidades Eur*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:PT:PDF>.

24. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *J Of das Comunidades Eur.* Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:pt:PDF>.
25. DGAV. Suplementos Alimentares: Perguntas Frequentes. Available at: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/suplementos-alimentares/>. Accessed January 4, 2023.
26. Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Outubro de 2011. *J Of da União Eur.* Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:PT:PDF>.
27. European Commission. Food Labelling Information System. Available at: [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/labelling\\_legislation\\_en/food\\_labelling\\_information\\_system/start/results](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/labelling_legislation_en/food_labelling_information_system/start/results). Accessed March 26, 2023.
28. Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (CE) N.º 1924/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de Dezembro de 2006, relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:pt:PDF>.
29. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12(12). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766837/>.
30. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. 2006; 3. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9789241547024\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9789241547024_eng.pdf).
31. da Fonseca LR, Rodrigues RA, Ramos AS et al. Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential. *ScientificWorldJournal* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765195/>.
32. Seleções do Reader's Digest. *Segredos e virtudes das plantas medicinais.*, 1983.
33. PiccoloNamek. Passiflora incarnata, Passion Flower pollination. Available at: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Photos-photos\\_1088121309\\_BeelyBee.jpg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Photos-photos_1088121309_BeelyBee.jpg). Accessed February 14, 2023.
34. H3ini. Fruit of Passiflora incarnata. Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passiflora\\_incarnata\\_fruit.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Passiflora_incarnata_fruit.jpg). Accessed February 14, 2023.
35. National Center for Complementary and Integrative Health. Passionflower. Available at: <https://www.nccih.nih.gov/health/passionflower>. Accessed March 4, 2023.
36. The British Medical Journal. *Progress of Medical Science.*, 1867. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.2.351.252>.

37. European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. 2014. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf). Accessed February 10, 2023.
38. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complement Med Ther* 2007; 7(26). doi:10.1186/1472-6882-7-26.
39. M. Miroddi, G. Calapai, M. Navarra, P.L. Minciullo, S. Gangemi. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol* 2013; 150(3): 791–804. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874113006983>.
40. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci* 2017; 10(3): 96–100. doi:10.5935/1984-0063.20170018.
41. Dennis Anheyer, Romy Lauche, Dania Schumann, Gustav Dobos, Holger Cramer. Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Complement Ther Med* 2017; 30: 14–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.11.004>.
42. Toda K, Hitoe S, Takeda S, Shimizu N, Shimoda H. Passionflower Extract Induces High-amplitude Rhythms without Phase Shifts in the Expression of Several Circadian Clock Genes in Vitro and in Vivo. *Int J Biomed Sci* 2017; 13(2): 84–92.
43. S.-M. Elsas, D.J. Rossi, J. Raber, G. White, C.-A. Seeley, W.L. Gregory, C. Mohr, T. Pfankuch, A. Soumyanath. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo. *Phytomedicine* 2010; 17(12): 940–949. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>.
44. Jerome Sarris. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phyther Res* 2018; 32(7): 1147–1162. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6055>.
45. Zeynep Ozturk, Cigdem Colak Kalayci. Pregnancy outcomes in psychiatric patients treated with *passiflora incarnata*. *Complement Ther Med* 2018; 36: 30–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.11.008>.
46. Winchester Hospital. Passionflower. Available at: <https://www.winchesterhospital.org/health-library/article?id=21836>. Accessed April 28, 2023.
47. Marceddu R, Dinolfo L, Carrubba A, Sarno M DMG. Milk Thistle (*Silybum Marianum* L.) as a Novel Multipurpose Crop for Agriculture in Marginal Environments: A Review. *Agronomy* 2022; 12(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/agronomy12030729>.
48. Jardim Botânico UTAD. *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Available at:

- [https://jb.utad.pt/especie/Silybum\\_marianum](https://jb.utad.pt/especie/Silybum_marianum). Accessed January 2, 2023.
49. Arkopharma Laboratórios. O abc das plantas - Guia prático das plantas medicinais. 2019.
  50. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. “Silymarin”, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14(4): 308–317.
  51. European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. Assessment report on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus. 2018. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf).
  52. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther* 2020; 37(4): 1279–1301. doi:10.1007/s12325-020-01251-y.
  53. Ludovico Abenavoli, Angelo A. Izzo, Natasa Milić, Carla Cicala, Antonello Santini RC. Milk thistle (Silybum marianum): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. 2018. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.6171>.
  54. Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). *Integr Cancer Ther* 2007; 6(2): 104–109. doi:10.1177/1534735407301632.
  55. Rubim Manuel Almeida da Silva. Cipselas e papilhos. 2013. Available at: <https://www.casadasciencias.org/imagem/7329>. Accessed April 2, 2023.
  56. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. In: , 2020.
  57. Lopes M, Zanchett CC. Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica. *Femina*. 2019;47(11):824-30.
  58. Jardim Botânico UTAD. Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. Available at: [https://jb.utad.pt/especie/Arctostaphylos\\_uva-ursi](https://jb.utad.pt/especie/Arctostaphylos_uva-ursi).
  59. O. Tackenberg - iFlora. Bearberry - Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. Available at: <https://www.i-flora.com/en/the-smartphone-apps/iflora-deutschland/species/art/show/arctostaphylos-uva-ursi-1.html>.
  60. Asensio E, Vitales D, Pérez I, Peralba L, Viruel J, Montaner C, Vallès J, Garnatje T, Sales E. Phenolic Compounds Content and Genetic Diversity at Population Level across the Natural Distribution Range of Bearberry (Arctostaphylos uva-ursi, Ericaceae) in the Iberian Peninsula. *Plants* 2020; 9(9): 1250. Available at: <https://doi.org/10.3390/plants9091250>.
  61. European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report->

- arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\_en.pdf. Accessed February 10, 2023.
62. *Farmacopeia Portuguesa 9. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed; 2008.*
  63. Sarah Repert SM and WR. Quantification of Arbutin in Cosmetics, Drugs and Food Supplements by Hydrophilic-Interaction Chromatography. *MPDI* 2022. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27175673>.
  64. Mukthi Thammana. A Review on High Performance Liquid Chromatography (HPLC). *J Pharm Anal* 2016; 5(2): 22–25.
  65. Waters Corporation. Modos de separação por HPLC. Available at: <https://www.waters.com/nextgen/pt/pt/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/hplc-separation-modes.html>. Accessed February 8, 2023.
  66. Czaplicki S. *Chromatography in Bioactivity Analysis of Compounds.*, 2013. doi:10.5772/55620.
  67. IUPAC. Selectivity in Analytical Chemistry. *Pure Appl Chem* 2001; 73(8): 1381–1386. Available at: <https://publications.iupac.org/pac-2007/2001/pdf/7308x1381.pdf>.
  68. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1).*, 2005. Available at: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29 Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf).
  69. Dr. Deepak - Lab-training. Analytical Method Validation. 2012. Available at: <https://lab-training.com/introduction-to-analytical-method-validation/>. Accessed February 4, 2023.
  70. Aleksandar Jankovic, Gaurav Chaudhary, Francesco Goia. Designing the design of experiments (DOE) – An investigation on the influence of different factorial designs on the characterization of complex systems. *Energy Build* 2021; 250. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2021.111298>.
  71. Sonam Ranga, Manish Jaimini, Sanjay Kumar Sharma, Bhupendra Singh Chauhan, Amit Kumar. A Review on Design OF Experiments (DOE). *Int J Pharm Chem Sci* 2014; 3(1): 216–224. Available at: <https://ijpcsonline.com/files/files/34-781.pdf>.
  72. Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária. Carmo Serrano, Maria Margarida Sapata AS, Barata VL e AM. Plantas medicinais e o seu uso na alimentação saudável - Qualidade e Segurança Alimentar. *Vida Rural* 2022: 48–55. Available at: [https://www.inia.pt/images/publicacoes/2022/Plantas\\_medicinais\\_e\\_o\\_seu\\_uso\\_na \\_alimentacao\\_saudavel.pdf](https://www.inia.pt/images/publicacoes/2022/Plantas_medicinais_e_o_seu_uso_na_alimentacao_saudavel.pdf).
  73. Observador. “Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira renova acreditação internacional de qualidade”, 20 de agosto de 2021. Available at: <https://observador.pt/2021/08/20/centro-hospitalar-universitario-cova-da-beira-renova-acreditacao-internacional-de-qualidade/>.
  74. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde, “Manual da Farmácia Hospitalar”, março 2005.*

75. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. *Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro, Diário da República n.º 39, Série II, 3445 - 3446.*
76. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.* 1999.
77. Saúde M da S-I-AN do M e P de. *Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto, Diário da República n.º 152, Série II, 21899 - 21904.*
78. *Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, Boas Práticas em Farmácia Hospitalar.* 1.ª edição, 1999.
79. *Norma DGS 020/2014, Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes.,* 2014.
80. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento interno. Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. CHCB.PI.FARM.11, 2ª edição, 2020.*
81. APEQ. *Manual Hospitalar, Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais, 1ª edição.,* 2017.
82. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República, 1ª Série, n.º 167, 6297-6383.*
83. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento interno. Distribuição semi-automática (PYXIS). Código: CHUCB.PI.FARM.28, 2ª edição, 2021.*
84. CHUCB SF do. *Procedimento interno. Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, Código: CHCB.PI.FARM.29, 1ª edição, 2019.*
85. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo. Normas para a limpeza dos carros de reposição de níveis de stock, cassetes de dose unitária e caixas de transporte. Código: CHCB.PO.FARM.34, 1ª edição, 2021.*
86. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Interno. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos.* 2019.
87. Paula Iglésias-Ferreira (Instituto pharmcare). *Boletim do CIM – Reconciliação da Medicação: um Conceito aplicado ao Hospital.* 2013.
88. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Interno, CHCB.PI.FARM.04, 6ª Edição, 2ª revisão, Dispensa de medicamentos em ambulatório.,* 2019.
89. Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. *Despacho n.º 13447-B/2015 - Diário da República n.º 228/2015, 1º Suplemento, Série II de 2015-11-20.*
90. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos, Código: CHCB.PO.FARM.05, 2ª edição, 2021.*
91. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Manual de Preparação*

- de Citotóxicos.*, 2013.
92. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos*, Código: *CHCB.PO.FARM.02*, 12ª edição, 2021.
  93. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo - Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos*, Código: *CHCB.PO.FARM.03*, 4ª edição, 2020.
  94. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis*, Código: *CHCB.PO.FARM.12*, 7ª edição.
  95. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho*, *Diário da República n.º 129/2004, Série I-B*, páginas 3441 - 3445.
  96. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Operativo - Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos*, Código: *CHCB.PO.FARM.01*, 7ª edição, 2020.
  97. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento operativo - Instruções gerais de funcionamento do Dispositivo FDS*, Código: *CHCB.PO.FARM.16*, 1ª edição, 2019.
  98. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Interno. Processo de informação de medicamentos*. 2020.
  99. Serviços Farmacêuticos do CHUCB. *Procedimento Interno. Farmacovigilância e Farmácia Clínica*. 2020.
  100. Assembleia da República. *Lei n.º 21/2014, de 16 de abril*, *Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16*, páginas 2450 - 2465.
  101. *Serviços Farmacêuticos do CHUCB. Procedimento interno - Processo de ensaios clínicos*. Código: *CHUCB.PI.FARM.33*, 4ª edição, 2021.
  102. Saúde - Gabinete do Ministro. *Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março*, *Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17*, páginas 4913 - 4914.
  103. Presidência do Conselho de Ministros. *Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro*, *Diário da República n.º 198/2018, Série I*. Available at: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880>.
  104. Saúde - Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. *Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro*. *Diário da República n.º 174/2022, Série II*. Available at: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/10901-2022-200789503>.
  105. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. *Diário da República n.º 48/2007, Série I 2007-03-08: 1492–1493*. Available at: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/53-2007-519221>.
  106. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto*. *Diário da República n.º 168, Série I*.

107. Norma geral sobre infraestruturas e equipamentos, Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2015.
108. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. Diário da República n.º 148, Série I, 4030 - 4045.*
109. Diário da República n.º 69/2018 SI de 2018-04-09. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. *Ministério da Saúde, 2018: 1556–1557.*
110. Ministério da Saúde - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro. *Diário da República n.º 303/2004, Série II 2004-12-29: 19288.*
111. Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde.*, 2015.
112. Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Gestão da Qualidade. 4ª Edição.*
113. INFARMED. “Projeto Via Verde do Medicamento,” Circ. Inf. N.º 019/CD/100.20.200, 2015.
114. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República n.º 105, Série I, 3453 - 3464.*
115. Conselho Nacional da Qualidade. “*Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF)*,” *Ordem dos Farm.*, vol. 3.ª edição, 2009.
116. Infarmed. *Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.*
117. Serviço Nacional de Saúde. “*Receita sem papel.*” Available at: <https://pem.spms.min-saude.pt/receita-sem-papel/>.
118. INFARMED. “*Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde,*” 2019.
119. INFARMED. “*Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes,*” Circ. Inf. N.º 166/CD/100.20.200, 2015.
120. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. Diário da República n.º 242 Série II, páginas 61028 - 61029.*
121. Saúde M da. *Portaria n.º 92-F/2017, de 3 de março, Diário da República n.º 45, 1º Suplemento, Série I, páginas 4 - 8.*
122. INFARMED. “*Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar],*” *Legis. Farm. Compil.*, 2004.
123. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, Diário da República n.º 154, Série II, 22849 - 22850.*
124. INFARMED. “*Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa.*” Available at:

- [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci).
125. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. Diário da República n.º 209, Série I, páginas 8106-8215.*
  126. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, Diário da República n.º 219, Série I, 7874 - 7879.*
  127. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, Diário da República n.º 118, Série I, 2198 - 2201.*
  128. Saúde M da. *Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República n.º 185, Série I, páginas 6826 - 6905.*
  129. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, Diário da República n.º 115, Série I, 3707 - 3765.*
  130. Ordem dos Farmacêuticos. “*Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos,*” *Diário da República, 2ª série - N.º 244 - 20 dezembro 2021.*
  131. Portal RAM, “*Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos.*” Available at: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>.
  132. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República n.º 211, Série I.*
  133. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 62/2016, de 12 de setembro. Diário da República n.º 175, Série I, páginas 3154 - 3155.*
  134. Direção-Geral da Saúde. “*Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto*”, *Norma n.º 019/2011, 28 setembro 2011 (atualização a 11 de maio 2017).*
  135. Direção-Geral da Saúde. “*Avaliação Antropométrica no Adulto*”, *Orientação n.º 017/2013, 5 dezembro 2013.*
  136. Direção-Geral da Saúde. *Norma n.º 026/2011, Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial., 2013.*
  137. INFARMED, “*Deliberação n.º 0139/CD/2010*” *Ministério da Saúde, 2010.*
  138. Ordem dos Farmacêuticos. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática. In: , 2015. Available at: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao\\_de\\_vacinas\\_e\\_medicamentos\\_injetaveis\\_por\\_farmaceuticos\\_uma\\_abordagem\\_pratica\\_17036922485cacca3188654.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/administracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_por_farmaceuticos_uma_abordagem_pratica_17036922485cacca3188654.pdf).
  139. INFARMED, “*COVID-19 - Operacionalização da utilização dos Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) - 2ª atualização,*” *Circ. Inf. conjunta N.º 001/CD/100.20.200, 12 fevereiro 2021.*

140. Valormed - Quem somos? Available at: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
141. VALORMED. Cidadão e Comunidade, “Tipos de materiais.” Available at: <https://valormed.pt/paginas/12/cidadao-e-comunidade>. Accessed January 12, 2023.