

**Otimização de nanoemulsões óleo-em-água
com características ideais de composição e
tamanho de gotícula
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia
Hospitalar**

Francisca Matos Silva Pereira Nina

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientadora: Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires

junho de 2021

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao meu pai e à minha mãe por tudo o que fizeram e fazem por mim, por me apoiarem sempre e por acreditarem mais do que eu. Aos meus irmãos que me aturam sempre, mesmo com o meu mau feitio. À minha avó São, por estar sempre lá e disposta a dar-me colo, e à minha avó Isabel por todo o apoio dado. Ao resto da minha família, por acreditarem sempre.

À minha orientadora, Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, pelo apoio, ajuda e motivação ao longo deste projeto. Tornou-o possível.

À minha coorientadora, Doutora Patrícia Pires, pelas horas passadas no laboratório, pela ajuda, pelos lanchinhos e pelos conselhos que me transmitiu ao longo destes 5 anos.

À equipa da Farmácia São Cosme da Covilhã, particularmente ao Dr. Carlos Tavares que me orientou durante o estágio. À Dr.^a Alexandrina Tavares, à Dr.^a Ana Dulce Raposo, à Dr.^a Ana Rita Santos e à Irina Freire por tudo o que me ensinaram e transmitiram. Graças a vocês aprendi tudo o que sei hoje.

À equipa do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, por todos os ensinamentos ao longo das várias semanas e por transmitirem tão bem a importância do farmacêutico hospitalar.

À Ana, à Vera e ao Alexandre, que me ouvem, me apoiam e com quem sei que posso contar sempre. “Always & Forever”.

Às minhas colegas de curso Ana Carolina, Inês, Irina, Jéssica, Joana, Rita e Teresa por serem as melhores para me acompanharem nestes 5 anos e para o resto da vida.

A toda a gente que fez parte deste percurso, o meu mais sincero obrigado.

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio”, parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em três capítulos, tendo em conta as diferentes áreas abordadas.

O primeiro capítulo contempla a investigação laboratorial realizada no Centro de Investigação de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, intitulado “Otimização de nanoemulsões óleo-em-água com características ideais de composição e tamanho de gotícula”. O estudo tomou por base uma nanoemulsão previamente desenvolvida no grupo de investigação, tendo-se avaliado o efeito da variação da natureza e da proporção de excipientes, da temperatura e da diluição no tamanho de gotícula das emulsões (índice de polidispersão e diâmetro hidrodinâmico médio de gotícula). Desta forma foi possível estabelecer intervalos de composição que permitem obter nanoemulsões (diâmetro < 200 nm) de elevada homogeneidade ($PDI < 0,1$; ou mesmo $< 0,05$), com um método de preparação de baixa energia (simples adição e mistura manual), diretamente e à temperatura ambiente. Foi possível obter formulações homogêneas e com tamanho nanométrico em ambas as séries onde se variou o tensoativo hidrofilico, alargando o intervalo ideal de composição da formulação original.

O segundo capítulo descreve o estágio realizado em Farmácia Comunitária, de 8 de setembro a 27 de novembro de 2020, na Farmácia São Cosme na Covilhã. São nele abordadas as diferentes atividades desenvolvidas ao longo de 12 semanas de estágio, desde a receção e armazenamento de encomendas e dispensa de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, ao aconselhamento farmacêutico, uma parte fundamental do papel do farmacêutico. Ao realizar o estágio em Farmácia Comunitária foi possível consolidar o que aprendi ao longo do curso, a nível teórico e prático, e aprender a importância que o farmacêutico tem na comunidade, principalmente durante a pandemia de COVID-19, que ainda está tão presente.

O terceiro capítulo aborda o estágio realizado em Farmácia Hospitalar, de 4 de dezembro de 2020 a 22 de janeiro de 2021, no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Ao longo deste capítulo são referidas as diferentes atividades realizadas nos quatro setores que integram os Serviços Farmacêuticos: Setor de Aquisições e Logística, Setor de Ambulatório, Setor de Dose Unitária e Setor de Farmacotecnia. O estágio em Farmácia Hospitalar permitiu o contacto com o meio hospitalar, e conhecer o papel do farmacêutico noutra área para além da Farmácia Comunitária.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Índice de Polidispersão; Nanoemulsões; Otimização; Tamanho de gotícula.

Abstract

This report was elaborated for the curricular unit “Internship”, an integral part of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences. It is divided into three chapters, according to the different areas that were approached.

The first chapter includes the experimental research done at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior and is entitled “Optimization of oil-in-water nanoemulsions with ideal characteristics of composition and droplet size”. The study was based on a nanoemulsion that was previously developed by the investigation group, having assessed the effect of the variation of the nature and the proportion of the excipients, the temperature, and the dilution on the droplet size of the emulsions (polydispersity index and average hydrodynamic diameter). In this way it was possible to establish composition intervals that allowed to obtain nanoemulsions (diameter < 200 nm) with high homogeneity (PDI < 0,1; or even < 0,05), using a low energy preparation method (simple adding followed by manual mixture), directly and at room temperature. It was possible to obtain homogeneous formulations with nanometric size in both series where the hydrophilic surfactant varied, expanding the composition ideal range that had been established for the previously developed formulation.

The second chapter describes my internship in community pharmacy, done between September 8th and November 27th, 2020, at Farmácia São Cosme in Covilhã. The different activities that were undertaken throughout 12 weeks are reported, from medication and medical product's reception, storage and dispensing, to pharmaceutical counseling, a fundamental role of the pharmacist. When carrying out the internship in community pharmacy it was possible for me to consolidate what I had learned throughout the course, at a theoretical and practical level, and learn the importance of the pharmacist in the community, especially during the COVID-19 pandemic, which is still so present.

The third chapter reports the internship done in hospital pharmacy, from December 4th, 2020, to January 22nd, 2021, at Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. The different activities performed within the four sectors that integrate the pharmaceutical services are referred throughout this chapter: acquisitions and logistics, ambulatory, unitary dose distribution and pharmacotechnics. The internship in hospital pharmacy allowed me to have contact with the hospital environment and understand the role of the pharmacist in an area other than community pharmacy.

Keywords

Community pharmacy; Droplet size; Hospital pharmacy; Nanoemulsions; Optimization; Polydispersity index

Índice

Capítulo 1: Otimização de nanoemulsões óleo-em-água com características ideais de composição e tamanho de gotícula.....	1
1. Introdução.....	1
1.1. Classificação de formulações lipídicas e emulsões.....	2
1.2. Métodos de preparação de nanoemulsões	3
1.2.1. Métodos de elevada energia.....	4
1.2.1.1. Homogeneização de alta pressão.....	4
1.2.1.2. Microfluidificação	5
1.2.1.3. Dispositivos ultrassónicos.....	6
1.2.1.4. Agitação com Ultraturrax.....	6
1.2.1.5. Emulsificação de pré-mistura por membrana (<i>premix membrane emulsification</i>)	7
1.2.2. Métodos de baixa energia	8
1.2.2.1. Métodos térmicos.....	8
1.2.2.1.1. Temperatura de inversão de fase	8
1.2.2.2. Métodos isotérmicos	9
1.2.2.2.1. Inversão de fase pela composição	9
1.2.2.2.2. Emulsificação espontânea	9
2. Objetivo	10
3. Materiais e Métodos.....	10
3.1. Matérias-Primas	10
3.2. Preparação das nanoemulsões	11
3.2.1. Série 1.....	11
3.2.2. Variação do tensioativo hidrofílico utilizado e série 2.....	13
3.2.3. Variação do excipiente hidrofóbico minoritário e série 3.....	15
3.3. Medição do índice de polidispersão e do tamanho médio de gotícula.....	16
3.3.1. Tratamento de dados	16
4. Resultados e discussão	17
4.1. Série 1 – otimização da proporção de excipientes e da composição da fase externa da fórmula original	17
4.2. Variação do tensioativo hidrofílico e série 2 – otimização da fórmula com um tensioativo hidrofílico alternativo	24
4.3. Variação do excipiente hidrofóbico minoritário e série 3 - otimização da fórmula com um excipiente hidrofóbico minoritário alternativo	30
5. Conclusão	32

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	33
1. Introdução.....	33
2. Organização da Farmácia São Cosme	33
2.1. Localização e horário de funcionamento	33
2.2. Instalações.....	34
2.2.1. Espaço exterior	34
2.2.2. Espaço interior	34
2.3. Recursos Humanos	36
2.4. Enquadramento legal	36
2.5. Sistema informático	37
3. Informação e documentação científica	37
4. Aprovisionamento e armazenamento de encomendas	37
4.1. Realização de encomendas.....	38
4.2. Receção e conferência de encomendas	38
4.3. Armazenamento das encomendas	39
4.4. Controlo dos prazos de validade	40
4.5. Gestão de <i>stocks</i>	40
4.6. Devoluções	41
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	41
6. Dispensa de medicamentos	42
6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica.....	42
6.2. Validação das receitas médicas	43
6.2.1. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes.....	45
6.2.2. Gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas.....	45
6.2.3. Regimes de participação.....	45
6.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica e Automedicação	46
6.4. Venda suspensa	46
7. Preparação de medicamentos	47
7.1. Preparação de medicamentos manipulados	47
7.1.1. Preço de venda ao público e participação.....	47
7.1.2. Manipulados preparados.....	48
7.2. Preparações extemporâneas.....	48
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	49
8.1. Medicamentos de Uso Veterinário.....	49
8.2. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene	50
8.3. Dispositivos médicos.....	50
8.4. Medicamentos e Produtos homeopáticos	51
8.5. Produtos dietéticos de alimentação especial e infantil	51

8.6.	Suplementos alimentares e Produtos fitoterápicos.....	51
9.	Farmacovigilância	52
10.	Outros serviços de saúde prestados na Farmácia São Cosme.....	52
10.1.	Medição do colesterol e glicémia	52
10.2.	Determinação de parâmetros antropométricos e de pressão arterial	53
10.3.	Administração de vacinas e injetáveis	53
10.4.	Programa de troca de seringas	54
10.5.	VALORMED – Medicamentos fora de uso.....	54
11.	Cartão Saúde.....	55
12.	Conferência do receituário e Faturação	55
13.	COVID-19	56
13.1.	Definição da doença e sintomas	56
13.2.	Medidas a serem tomadas em casos suspeitos	56
13.3.	Alteração do espaço físico	56
14.	Conclusão	57
Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....		58
1.	Introdução.....	58
2.	Gestão e logística.....	58
2.1.	Seleção e aquisição de medicamentos	58
2.2.	Receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	59
2.3.	Armazenamento	60
2.3.1.	Controlo de <i>stocks</i>	61
2.3.2.	Controlo de validades	61
2.3.3.	Recolha de lotes	61
3.	Distribuição.....	62
3.1.	Sistema de distribuição tradicional.....	62
3.2.	Sistema de reposição por <i>stocks</i> nivelados.....	63
3.3.	Sistema de distribuição semiautomático Pyxis™.....	63
3.4.	Distribuição em dose unitária	64
3.5.	Dispensa de medicamentos em ambulatório	66
3.5.1.	Dispensa de talidomida	69
3.6.	Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição	69
3.6.1.	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.....	69
3.6.2.	Medicamentos hemoderivados	71
4.	Farmacotecnia.....	72
4.1.	Preparação de formulações estéreis	72
4.1.1.	Reconstituição e/ou diluição de fármacos citotóxicos injetáveis	72
4.1.2.	Bolsas de nutrição parentérica	74

4.1.3. Preparação da vacina Comirnaty.....	76
4.2. Preparação de manipulados não estéreis.....	76
4.3. Reembalagem.....	77
5. Farmacovigilância ativa.....	78
6. Farmácia clínica.....	79
7. Farmacocinética clínica.....	79
8. Informação sobre o medicamento.....	80
9. Ensaio clínico.....	81
10. Conclusão.....	82
Bibliografia.....	83
Anexos.....	93

Lista de Figuras

Figura 1. Esquema dos diferentes tipos de emulsões consoante a natureza das fases dispersa e contínua.	3
Figura 2. Classificação dos métodos de preparação de nanoemulsões.	4
Figura 3. Técnica de homogeneização de alta pressão (adaptado de Kumar et al., 2019)...	5
Figura 4. Técnica de microfluidificação (adaptado de Kumar et al., 2019).	5
Figura 5. Técnica de ultrassonografia (adaptado de Kumar et al., 2019).	6
Figura 6. Agitação com Ultraturrax.....	7
Figura 7. Esquema do equipamento laboratorial (extrusor de seringas) utilizado na emulsificação de pré-mistura por membrana.	8
Figura 8. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) ao longo da série 1, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa. ..	18
Figura 9. Comparação dos valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) obtidos à TA, com as diferentes fases externas, na série 1.	19
Figura 10. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) da série 1, a várias temperaturas, utilizando como fase externa uma solução aquosa de PEG a 4%.	20
Figura 11. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) de 3 exemplos da série 1, a 4 °C, variando proporção de fase anidra:fase aquosa.	21
Figura 12. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) das formulações da série 1 variando a razão C90/I948 utilizando uma solução aquosa de PEG a 4% como fase externa.	22
Figura 13. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) das formulações da série 1 variando as diluições feitas utilizando água como fase externa, a 4 °C.....	23
Figura 14. Valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e de tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) obtidos a 4 °C para os diferentes tensoativos estudados.	25
Figura 15. Variação do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) da série 2, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa.....	25
Figura 16. Comparação dos valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) obtidos à TA, com as diferentes fases externas, na série 2.	26
Figura 17. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) da série 2, a várias temperaturas, utilizando como fase externa uma solução aquosa de PEG a 4%.	27

Figura 18. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) da série 2, a 4 °C, variando o fator de diluição e a proporção de fase anidra:fase aquosa.	27
Figura 19. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) das formulações da série 2 variando a razão C90/I948 utilizando uma solução aquosa de PEG a 4% como fase externa.....	28
Figura 20. Valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e de tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) obtidos com a razão 1,857 na série 2 a diferentes temperaturas.	29
Figura 21. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) da série 2 com a razão C90/I948 de 1,857, a 4 °C, variando o fator de diluição e a proporção de fase anidra:fase aquosa.	29
Figura 22. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) obtidos a várias temperaturas, variando o lípido utilizado.	31
Figura 23. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z–Ave) (B) ao longo da série 3, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa....	31

Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição das formulações da série 1 mantendo a proporção entre Capryol 90:Imwitor 948 (3:2).	12
Tabela 2. Composição das formulações da série 1, mantendo a razão entre tensioativo hidrofílico/lípidos (1/5) bem como a proporção de solução anidra e fase externa (1:1) constantes.....	13
Tabela 3. Composição das formulações da série 2.	14
Tabela 4. Composição das formulações da série 2 variando a razão C90/I948.	15
Tabela 5. Composição das formulações da série 2 com uma razão C90/I948 de 1,857.....	15
Tabela 6. Composição das formulações da série 3.	16
Tabela 7. Rotinas semanais realizadas no setor de ambulatório.....	67

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
C90	Capryol 90
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CEFAR	Centro de Estudos e Avaliação em Saúde
CFLH	Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNP	Código Nacional de Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Diária de Medicamentos em Dose Individual Unitária
DT	Diretor Técnico
EHL	Equilíbrio hidrófilo-lipófilo
FDS	Sistema Automático de Reembalagem
FEFO	<i>First Expire - First Out</i>
FSC	Farmácia São Cosme
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
I948	Imwitor 948
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
K40	Kolliphor RH 40
KEL	Kolliphor EL
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PDI	Índice de Polidispersão, do Inglês <i>Polydispersity index</i>
PEG	Polietilenoglicol
PVA	Preço de Venda ao Armazém
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QT	Quimioterapia
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SEDDS	<i>Self-Emulsifying Drug Delivery Systems</i>
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TA	Temperatura Ambiente
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
Z-Ave	Diâmetro hidrodinâmico médio, do Inglês <i>Zeta Average</i>

Capítulo 1: Otimização de nanoemulsões óleo-em-água com características ideais de composição e tamanho de gotícula

1. Introdução

As emulsões são sistemas líquidos heterogêneos, termodinamicamente instáveis, compostas por dois líquidos imiscíveis. Na maioria das vezes esses líquidos imiscíveis são um óleo e um líquido aquoso, estando um disperso no outro, na presença de um tensioativo.

Quanto ao tamanho médio de gotícula, as emulsões podem classificar-se em macroemulsões e nanoemulsões. Nestas últimas, o tamanho médio deve encontrar-se entre 20 e 200 nm, ou inferior a 100 nm, o que influencia a aparência das nanoemulsões (transparentes a ligeiramente turvas quando < 100 nm, mesmo em elevada concentração da fase interna, tornando-se completamente leitosas/opacas no caso das macroemulsões). Ao ter um tamanho de gotícula nanométrico, juntamente com uma elevada homogeneidade, as nanoemulsões são mais estáveis do ponto de vista físico do que as macroemulsões (quando comparando formulações de composição química idêntica) ¹⁻⁴.

As nanoemulsões apresentam ainda outras vantagens em relação às emulsões convencionais, nomeadamente: elevada área de superfície; capacidade de melhorar a solubilidade dos fármacos (lipofílicos e hidrofílicos), aumento da biodisponibilidade e clareza ótica ³. Estas vantagens fazem com que as nanoemulsões sejam cada vez mais utilizadas, quer seja na indústria farmacêutica, como em cosméticos e perfumaria, como na indústria alimentar e pesticidas. Conferem sabores e fragâncias aos produtos, aumentam o seu tempo de conservação e devido ao seu aspeto ótico, podem ser incorporadas em produtos que têm de ser transparentes/ligeiramente turvos (refrigerantes, sumos de fruta, águas aditivadas), sendo por isso a sua utilização cada vez mais apelativa ^{3,5,6}.

Na indústria farmacêutica, as nanoemulsões podem ser administradas, por exemplo, por via oral, tópica, nasal, ocular ou parentérica, pois sendo formadas por gotículas de reduzidas dimensões, permitem a administração de fármacos lipofílicos por qualquer uma destas vias ⁷.

Estas formulações são muitas vezes confundidas com microemulsões (designação com origem mais antiga, da primeira metade do século 20, que se refere a sistemas com estabilidade termodinâmica de composição semelhante a emulsões), pois podem apresentar

ambas aspeto ótico transparente/translúcido e são constituídas por um óleo, água e um tensioativo. No entanto, no caso das microemulsões, a concentração de tensioativo é geralmente mais elevada, e costumam requerer a presença de um solvente orgânico, sendo considerada a sua principal desvantagem ^{8,9}.

No entanto, também apresentam outras diferenças. Enquanto as nanoemulsões são compostas por duas fases imiscíveis, as microemulsões são consideradas soluções com apenas uma fase. Estas apresentam ainda baixa viscosidade, formam-se sempre espontaneamente sem ser necessário fornecer energia, além de serem termodinamicamente estáveis, contrariamente às nanoemulsões ^{10,11}.

A instabilidade termodinâmica das nanoemulsões faz com que estas tendam à separação de fases ao longo do tempo, voltando ao estado original de dois líquidos imiscíveis, e necessitem geralmente de métodos de preparação que forneçam energia para que possam ser formadas ^{1,12}.

Previamente, no grupo de investigação, foi criada uma nanoemulsão que apresenta diversas vantagens relativamente a outras nanoemulsões, pois é de formação simples, necessita de pouca quantidade de tensioativo hidrofílico, não são necessários solventes orgânicos na sua composição, e é muito homogénea. Estas são características atraentes do ponto de vista quer do uso, quer do fabrico (mais económico). Contudo desconhecia-se de que forma a composição poderia variar mantendo-se a particularidade da elevada homogeneidade e tamanho nanométrico, ou se a composição poderia ser ainda otimizada. Tentar responder a estas questões foi o objetivo deste trabalho.

Para melhor contextualização do trabalho, os possíveis sistemas de classificação e os métodos de obtenção de sistemas lipídicos relacionados com emulsões, em particular nano e microemulsões, são aprofundados nas subsecções seguintes da introdução.

1.1. Classificação de formulações lipídicas e emulsões

Na classificação de emulsões ou nanoemulsões, quando o óleo se encontra disperso na fase aquosa, estas são designadas de óleo-em-água (O/A). No entanto, se for a fase aquosa dispersa no óleo, a emulsão é designada de água-em-óleo (A/O) ⁸. Existem ainda emulsões múltiplas, onde gotas de água são incluídas numa gota de óleo, que se encontra dispersa em água, designando-se de água-em-óleo-em-água (A/O/A). Caso o óleo se encontre disperso em gotas de água e a fase contínua seja óleo, designam-se emulsões de óleo-em-água-em-óleo (O/A/O) (Figura 1) ³.

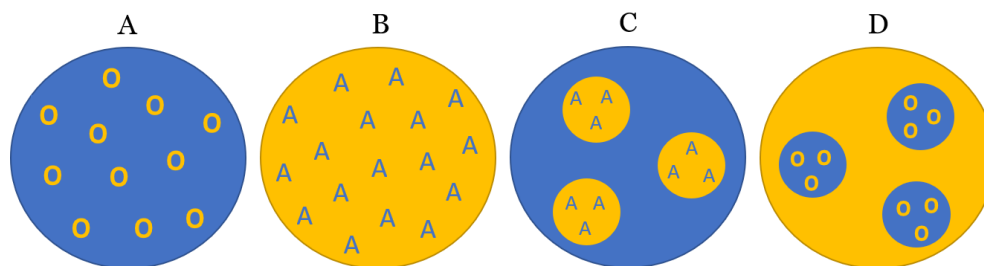


Figura 1. Esquema dos diferentes tipos de emulsões consoante a natureza das fases dispersa e contínua. A – emulsão de óleo-em-água; B – emulsão de água-em-óleo; C – emulsão de água-em-óleo-em-água; D – emulsão de óleo-em-água-em-óleo.

Caso seja necessário distinguir os tipos de nanoemulsões, pode recorrer-se a diferentes testes, como por exemplo o teste de condutividade, teste com corantes, teste de papel de filtro ou testar a sua miscibilidade em água ou em óleo ^{5,11}.

Por via oral é possível a administração de soluções lipídicas, sem água (pré-concentrados), sendo que algumas auto-emulsionam em contacto com os fluidos gastrointestinais aquosos, com a designação SEDDS (do inglês *self-emulsifying drug delivery systems*). A classificação destes sistemas é feita de acordo com a composição e as características da dispersão obtida em meio aquoso no trato gastrointestinal, permitindo que o fármaco permaneça em solução ao longo do mesmo, idealmente evitando que precipite e que torne a absorção mais lenta ¹³.

Os pré-concentrados dividem-se em diferentes tipos, consoante as suas propriedades. Os pré-concentrados de tipo III apresentam elevada clareza ótica, e podem ser do tipo IIIA ou IIIB, sendo estes mais hidrofílicos e originando tamanho de gotícula menor. Os pré-concentrados do tipo IIIB são os que formam microemulsões, e são tipicamente compostos por menos de 20% de lípidos, e elevada proporção (20 – 50%) quer de um tensoativo hidrofílico quer de um co-solvente orgânico hidrofílico. Os de tipo II ou IIA, com maior proporção de lípidos, poderão originar dispersões que deverão ser provavelmente nanoemulsões (o tamanho de gotícula varia entre 100 e 250 nm), mas que poderão ainda assim formar-se espontaneamente. Os do tipo I são compostos maioritariamente por lípidos, originando um tamanho de gotícula maior ¹³.

1.2. Métodos de preparação de nanoemulsões

Para escolher o método de preparação de uma nanoemulsão é necessário ter em conta as matérias-primas que vão ser utilizadas, a sua concentração e a ordem de adição ³.

Os métodos de preparação dividem-se em duas categorias principais, tendo por base os mecanismos físico-químicos envolvidos: os métodos de baixa energia e os métodos de alta energia ¹⁴.

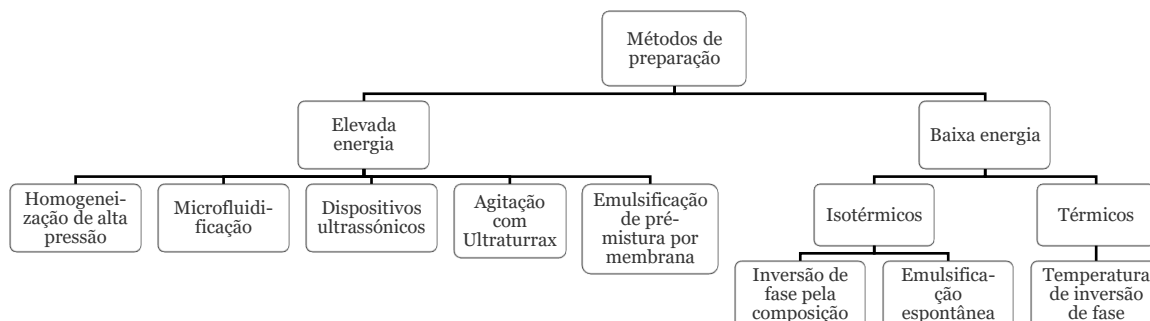


Figura 2. Classificação dos métodos de preparação de nanoemulsões.

1.2.1. Métodos de elevada energia

Os métodos de elevada energia implicam a utilização de aparelhos mecânicos capazes de gerar forças disruptivas, fazendo as gotículas ficarem com tamanhos nanométricos. No entanto, estes processos geram muito calor, o que fez com que fosse preciso criar outros métodos que tornassem possível trabalhar com compostos termossensíveis ^{3,5}. São utilizados à escala industrial, pois são mais fáceis de utilizar em grande escala. Os principais problemas associados são o elevado consumo de energia que se reflete num elevado gasto económico, e não poderem ser aplicados a compostos sensíveis à temperatura ¹⁴.

1.2.1.1. Homogeneização de alta pressão

Os homogeneizadores de alta pressão vão criar várias forças capazes de formar nanoemulsões com um tamanho de gotícula muito pequeno, forçando a macroemulsão a passar por um pequeno orifício a alta pressão (500 a 5000 psi) ⁷. O tamanho de gotícula vai depender da composição da amostra, do tipo de homogeneizador e das suas condições, como a intensidade de energia aplicada, o tempo e a temperatura. Ao aumentar a pressão de homogeneização, o tamanho de gotícula vai ser cada vez mais pequeno ^{5,7}. O processo encontra-se esquematizado na Figura 3.

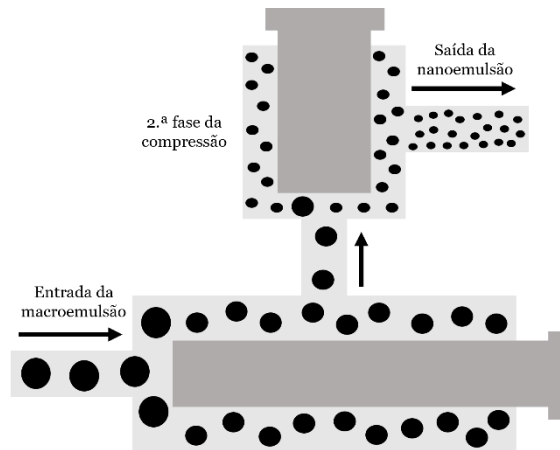


Figura 3. Técnica de homogeneização de alta pressão (adaptado de Kumar *et al.*, 2019) ⁷. O esquema representa a entrada da macroemulsão, que ao sofrer sucessivas compressões se vai transformar numa nanoemulsão.

1.2.1.2. Microfluidificação

Na microfluidificação o primeiro passo para ocorrer a emulsificação é a mistura das fases aquosa e oleosa, formando uma macroemulsão. Esta vai atravessar os microcanais a alta pressão (500 a 20000 psi), na direção da câmara de interação. Nesta câmara, os dois fluxos da macroemulsão vão colidir e alta velocidade, criando forças que permitem a produção de nanoemulsões estáveis (Figura 4) ³⁻⁷. O tamanho de gotícula obtido é menor que o obtido com os homogeneizadores de alta pressão e as nanoemulsões são estáveis com baixas concentrações de tensoativo, razão pela qual esta técnica tem sido muito utilizada na indústria alimentar ⁷.

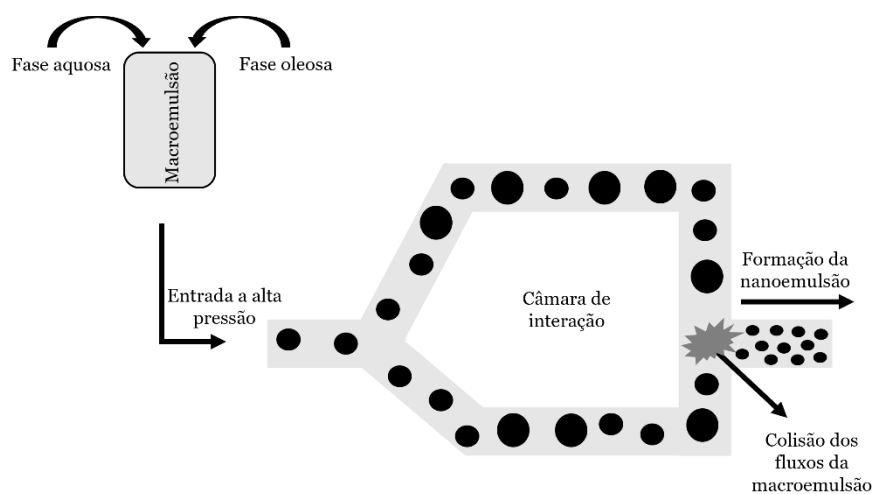


Figura 4. Técnica de microfluidificação (adaptado de Kumar *et al.*, 2019) ⁷. O esquema representa a formação da macroemulsão que vai entrar a alta pressão na câmara de interação, e que através das colisões entre os fluxos da macroemulsão, leva a uma diminuição do tamanho, originando a nanoemulsão.

1.2.1.3. Dispositivos ultrassônicos

Os dispositivos ultrassônicos utilizam ondas sonoras de alta frequência (20 kHz ou maior) para fornecerem forças de cavitação, criando bolhas de cavitação que quando colapsam vão libertar energia suficiente para transformar as gotículas em tamanhos nanométricos e vão estabilizar a nanoemulsão ^{3,5,7}. O processo encontra-se esquematizado na Figura 5. O tamanho das gotículas vai depender do tempo de aplicação e da potência das ondas sonoras ⁵. A ultrassonografia é utilizada na indústria farmacêutica e na indústria alimentar, onde o seu uso é preferível pois as nanoemulsões são mais estáveis, e o tamanho das gotículas e a quantidade de energia necessária são menores que na microfluidificação e na homogeneização de alta pressão ⁷.

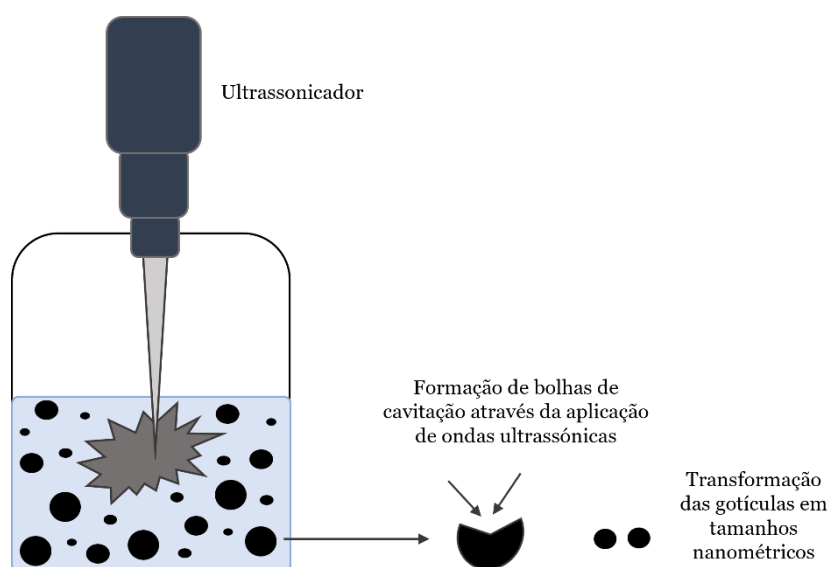


Figura 5. Técnica de ultrassonografia (adaptado de Kumar *et al.*, 2019) ⁷. O esquema representa a transformação das gotículas da macroemulsão em tamanhos nanométricos através da aplicação de ondas ultrassônicas.

1.2.1.4. Agitação com Ultraturrax

A utilização do Ultraturrax vai depender de fatores que influenciam o tamanho das gotículas, como o tempo e a velocidade de agitação. Dependendo da formulação em questão, definem-se esses parâmetros. Este método utiliza agitação mecânica ¹⁵.

Comparando com a ultrassonografia, as gotículas obtidas com o Ultraturrax são maiores, mesmo quando são utilizadas as mesmas condições (por exemplo tempo de emulsificação, concentração do tensioativo, etc.). Ao gerar gotículas maiores, vai induzir coalescência, ocorrendo separação de fases ¹⁶. É, assim, um processo preterido em relação a outros que resultam num menor tamanho de gotícula, maior homogeneidade, e maior estabilidade da nanoemulsão. O processo encontra-se esquematizado na Figura 6.

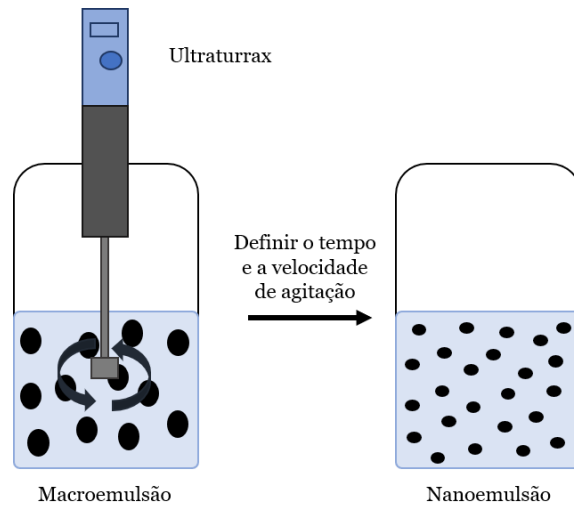


Figura 6. Agitação com Ultraturrax. O esquema representa à esquerda a aplicação do Ultraturrax na macroemulsão, que depois de ser definido o tempo e a velocidade de agitação passa a nanoemulsão.

1.2.1.5. Emulsificação de pré-mistura por membrana (*premix membrane emulsification*)

Na emulsificação de pré-mistura por membrana a macroemulsão é extrudada pelos poros da membrana escolhida, formando gotículas menores. Esta etapa de extrusão é dividida em vários ciclos, possibilitando a obtenção de gotículas com tamanhos cada vez menores, pelo menos até determinado ponto¹⁷. O número de ciclos ideal vai variar consoante a composição da formulação.

O tamanho das gotículas vai depender principalmente do tamanho dos poros da membrana. No entanto, para além do número de ciclos e do tamanho de poro da membrana, também a espessura da membrana, a sua composição química e estrutura e o material que a compõe parecem influenciar o tamanho de gotícula^{17,18}.

Este método apresenta vantagens relativamente a outros métodos, pois a pressão a aplicar é menor e é possível adaptar-se o tamanho de poro da membrana ao tamanho das gotículas que se pretende obter (apesar de poder não ser uma relação linear). É o método de elevada energia que necessita de menos energia^{17,19}. O processo referente ao método encontra-se esquematizado na Figura 7.

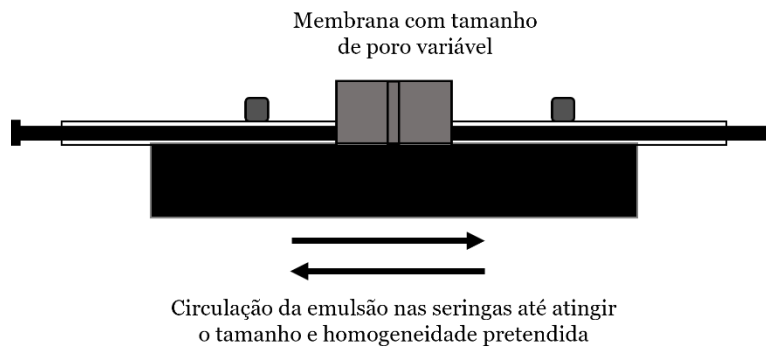


Figura 7. Esquema do equipamento laboratorial (extrusor de seringas) utilizado na emulsificação de pré-mistura por membrana. As membranas usadas na extrusão são colocadas num suporte específico do extrusor, entre as duas seringas.

1.2.2. Métodos de baixa energia

Os métodos de baixa energia apresentam vantagens relativamente aos métodos de elevada energia, pois são facilmente reprodutíveis, não requerem equipamentos específicos e são procedimentos comuns que exigem um baixo consumo de energia (vantagem a nível económico). Estes alteram as propriedades físico-químicas do sistema, utilizando a energia interna do mesmo para se formar a emulsão. No entanto, são geralmente necessárias elevadas quantidades de tensoativo, o que pode ser um problema a nível de toxicidade ^{5,6,8}.

Estes métodos são ainda divididos em métodos isotérmicos, onde não há alteração de temperatura durante o desenvolvimento da formulação, podendo estes ser aplicados a compostos sensíveis às mudanças de temperatura; e em métodos térmicos, onde é necessário uma mudança de temperatura para ocorrer a emulsificação ^{5,8}.

Os métodos isotérmicos apresentam vantagens relativamente aos métodos térmicos: a formulação de nanoemulsões é mais fácil pois a emulsificação ocorre à temperatura ambiente, evitando a degradação dos compostos termossensíveis e não é necessário utilizar tensoativos que reajam a variações de temperatura ⁸.

1.2.2.1. Métodos térmicos

1.2.2.1.1. Temperatura de inversão de fase

Neste método, os três componentes da solução (óleo, fase aquosa e tensoativo) são misturados à temperatura ambiente, sendo de seguida aquecidos gradualmente até se atingir a temperatura de inversão de fase. Para que se forme a nanoemulsão O/A, esta tem de ser rapidamente arrefecida. O arrefecimento pode ser feito recorrendo a um banho de gelo, ou através da diluição em água fria ^{4,5,8}.

O método de temperatura de inversão de fase só pode ser aplicado caso os tensioativos utilizados sejam sensíveis à temperatura. Estes têm de ter a capacidade de alterar a sua afinidade para a fase aquosa ou para o óleo, consoante a alteração da temperatura. Incluem-se neste grupo alguns tensioativos não iónicos ^{3,5,20}. A temperaturas mais baixas, as cadeias dos tensioativos são altamente hidratadas, levando à formação de uma nanoemulsão O/A. Ao aumentar a temperatura, essas cadeias tornam-se cada vez mais desidratadas, tornando possível a formação de nanoemulsões A/O ^{4,14}. Este método aumenta a eficiência da emulsificação (comparando com o método de inversão de fase pela composição), o que faz com que o índice de polidispersão (PDI) e o diâmetro das gotículas sejam menores ^{4,5}.

1.2.2.2. Métodos isotérmicos

1.2.2.2.1. Inversão de fase pela composição

No método de inversão de fase pela composição, também designado de inversão de fase de emulsão, as nanoemulsões são preparadas à temperatura ambiente, sendo esta mantida constante ao longo do processo. Na preparação em laboratório, é colocado um agitador magnético para ocorrer a mistura do tensioativo com o óleo ou com a fase aquosa, dependendo do tipo de nanoemulsão que se quer obter ⁵. De seguida, vai sendo adicionada gota a gota a fase aquosa à mistura óleo-tensioativo, ou o óleo à mistura fase aquosa-tensioativo, levando a uma alteração na proporção das fases, ocorrendo uma inversão de fases ^{3,7}. A quantidade de fase externa necessária para que ocorra a inversão de fases está dependente da velocidade de agitação e da quantidade de tensioativo presente na fase interna ⁸.

A inversão de fase pela composição é dos métodos mais utilizados em grande escala, pois consiste na simples adição dos componentes, com ordem e quantidades específicas para que ocorra inversão de fases, não sendo necessário variar a temperatura ²⁰.

1.2.2.2.2. Emulsificação espontânea

A emulsificação espontânea dá origem mais comumente a microemulsões do que a nanoemulsões. Decorre da adição do óleo e de um tensioativo hidrofílico à fase aquosa. Ao fazer esta mistura, os compostos solúveis em água que se encontravam na mistura do óleo com o tensioativo vão migrar para a fase aquosa. Ao migrarem para a fase aquosa, ocorre uma turbulência em ambas as fases, levando à formação espontânea de gotículas pequenas. Este método permite a obtenção de microemulsões O/A, a uma temperatura constante e sem gastos energéticos ^{4,5,7,20}. Em certos casos pode acontecer apenas à custa do co-solvente e sem tensioativo, sendo o processo designado de efeito Ouzo ^{5,21}.

2. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho experimental foi estudar o efeito da composição (incluindo a proporção de excipientes) no tamanho de gotícula de uma nanoemulsão O/A previamente desenvolvida no grupo de investigação, permitindo definir os intervalos onde a mesma apresenta elevada homogeneidade e um tamanho nanométrico.

Secundariamente, avaliou-se também o efeito da troca de alguns dos excipientes por outros da mesma classe, nomeadamente o tensioativo hidrofílico utilizado e o excipiente hidrofóbico minoritário, procurando-se razões ótimas entre os vários componentes.

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-Primas

A preparação das nanoemulsões envolveu o uso de diversas matérias-primas. A água ultrapura foi obtida a partir de um sistema de purificação Milli-Q®, com um filtro de 0,22 µm, da Merck Millipore (Darmstadt, Alemanha). O polietilenoglicol 4000 (PEG) foi adquirido à Acofarma® (Barcelona, Espanha)

Quanto aos tensioativos hidrofílicos utilizados: o hidroxiestearato de macroglicol (Kolliphor® RH 40), o macrogol-(15)-hidroxiestearato (Kolliphor® HS 15) e o poloxâmero 124 (Kollisol® P124) foram gentilmente cedidos pela BASF® (Ludwigshafen, Alemanha); o ricinoleato de macroglicol (Kolliphor® EL) foi adquirido à Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América); o Labrasol® ALF foi gentilmente cedido pela Gattefossé SAS® (Saint-Priest, França); e os diferentes polissorbatos utilizados (Tween® 20, Tween® 60 e Tween® 80) foram adquiridos à Acofarma® (Barcelona, Espanha).

Relativamente aos excipientes hidrofóbicos: o monocaprilato de propilenoglicol tipo II (Capryol™ 90) foi gentilmente cedido pela Gattefossé SAS® (Saint-Priest, França); o monoleato de glicerilo (Imwitor® 948) e o monocaprilato de glicerilo (Imwitor® 988) foram gentilmente cedidos pela IOI Oleo GmbH (Witten, Alemanha); e o oleato de decilo (Cetiol® V), o óleo de rícino, o óleo de soja e o monoleato de sorbitano (Span® 80) foram adquiridos à Acofarma® (Barcelona, Espanha).

3.2. Preparação das nanoemulsões

A preparação das nanoemulsões iniciou-se sempre pela preparação de soluções lipídicas ou anidras (pré-concentrados), constituídas por um tensoativo hidrofílico e dois excipientes hidrofóbicos. Foram pesadas as diferentes quantidades dos três constituintes e, de seguida, os frascos foram colocados no agitador de rolos (à temperatura ambiente, TA) até a mistura ficar homogénea. A composição da mistura anidra variou consoante a série realizada, no entanto o método utilizado na sua preparação foi sempre o mesmo.

Ao longo do trabalho experimental foram utilizadas duas fases externas diferentes. Uma delas foi água ultrapura, e a outra foi uma solução aquosa de PEG a diferentes percentagens (2%, 4% e 6%), preparada utilizando água ultrapura.

As nanoemulsões foram preparadas pesando as diferentes quantidades da solução anidra seguida de uma fração da fase externa, agitando-se manualmente (formação de uma nanoemulsão A/O). Para que ocorresse a inversão da nanoemulsão para O/A adicionou-se a restante fração de fase externa para completar a massa final da nanoemulsão.

O aspeto macroscópico das formulações foi registado aquando da sua formação, logo após a sua formação, encontrando-se à TA, após ser refrigerada a 4 °C, e depois de ter estado a 37 °C, sempre pela mesma pessoa. Nos casos em que foram feitas medições das formulações à TA após ter estado a 4 °C, o registo do aspeto foi feito antes de se proceder à diluição das mesmas nas cuvetes para medição do tamanho de gotícula. O aspeto variou entre transparente, translúcido esbranquiçado (no caso das formulações que não eram completamente opacas), translúcido (quando não eram totalmente transparentes) e branco opaco.

As concentrações referidas ao longo deste capítulo das matérias-primas utilizadas correspondem a percentagem mássica. Todas as pesagens necessárias para preparar as nanoemulsões foram realizadas numa balança analítica, com quatro casas decimais.

3.2.1. Série 1

As composições testadas na série 1 tiveram por base o trabalho desenvolvido por Mariana C. Fernandes ²². O tensoativo hidrofílico utilizado foi o Kolliphor® RH 40, variando-se a proporção do mesmo relativamente aos dois excipientes hidrofóbicos (Tabela 1). Quanto à fase externa, foi inicialmente utilizada água ultrapura e posteriormente uma solução aquosa de PEG a diferentes percentagens. A proporção entre Capryol 90:Imwitor 948 (C90:I948) foi inicialmente de 3:2, e foi mantida constante nas formulações 1.1a a 1.7a, que contêm água na fase externa, nas formulações 1.1P a 1.9P, onde a fase externa foi a solução aquosa de PEG, e nas formulações 1.4P4a a 1.6P4a e 1.4Pp a 1.6Pp, onde foi aumentada a proporção

da fase externa para 75% adicionando água ou usando maior volume de solução de PEG 4% (Tabela 1).

Tabela 1. Composição das formulações da série 1 mantendo a proporção entre Capryol 90:Imwitor 948 (3:2) bem como a proporção de solução anidra e fase externa (1:1) constantes. Foi variada a proporção de tensoativo para excipientes hidrofóbicos e a composição da fase externa.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	I948 (%)	K40 (%)	Razão K40/Lípidos
	Nome	%				
1.2a	Água	50	27,28	18,18	4,54	0,10
1.7a			26,30	17,55	6,15	0,14
1.6a			25,43	16,95	7,62	0,18
1.1a *			25,00	16,67	8,33	0,20
1.5a			24,60	16,40	9,00	0,22
1.3a			23,07	15,39	11,54	0,30
1.2P2	PEG 2%	50	27,28	18,18	4,54	0,10
1.1P2			25,00	16,67	8,33	0,20
1.3P2			23,07	15,39	11,54	0,30
1.8P4	PEG 4%	50	28,30	18,87	2,83	0,06
1.9P4			27,80	18,50	3,70	0,08
1.2P4			27,28	18,18	4,54	0,10
1.7P4			26,30	17,55	6,15	0,14
1.6P4			25,43	16,95	7,62	0,18
1.1P4			25,00	16,67	8,33	0,20
1.5P4			24,60	16,40	9,00	0,22
1.4P4			24,20	16,12	9,68	0,24
1.3P4			23,07	15,39	11,54	0,30
1.2P6	PEG 6%	50	27,28	18,18	4,54	0,10
1.1P6			25,00	16,67	8,33	0,20
1.3P6			23,07	15,39	11,54	0,30
1.6P4a	PEG 4% + água	25 + 50	12,71	8,48	3,81	0,18
1.5P4a			12,30	8,20	4,50	0,22
1.4P4a			12,10	8,06	4,84	0,24
1.6P4p	PEG 4%	75	12,71	8,48	3,81	0,18
1.5P4p			12,30	8,20	4,50	0,22
1.4P4p			12,10	8,06	4,84	0,24

*Fórmula da formulação original de referência; C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; K40 – Kolliphor® RH40; PEG – Polietilenoglicol.

Nas formulações 1.10P4 a 1.13P4 (Tabela 2), foi alterada a razão C90/I948, mantendo-se constante a quantidade de tensoativo, usado como fase externa apenas uma solução aquosa de PEG a 4%.

Tabela 2. Composição das formulações da série 1, mantendo a razão entre tensioativo hidrofílico/lípidos (1/5) bem como a proporção de solução anidra e fase externa (1:1) constantes. Foi variada a razão C90/I948 e utilizada uma solução aquosa de PEG a 4% como fase externa.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	I948 (%)	K40 (%)	Razão C90/I948
	Nome	%				
1.10P4	PEG 4%	50	16,67	25,00	8,33	0,667
1.13P4			22,92	18,75	8,33	1,222
1.1P4 *			25,00	16,67	8,33	1,500
1.12P4			29,17	12,50	8,33	2,333
1.11P4			33,33	8,33	8,33	4,000

C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; K40 – Kolliphor® RH40; PEG – Polietilenoglicol; * Repetição da fórmula da Tabela 1 para referência.

3.2.2. Variação do tensioativo hidrofílico utilizado e série 2

Utilizando a proporção C90:I948:tensioativo da formulação original desenvolvida anteriormente, de 3:2:1 respectivamente, foram preparadas formulações utilizando diferentes tensioativos hidrofílicos e tendo como fase externa água a 50%. Foram testados o Kolliphor® RH 40, Kolliphor® EL, Kolliphor® HS 15, Kollisolv® P124, Labrasol® ALF e Tween® 20, 60 e 80.

Na elaboração da série 2, foi utilizado como tensioativo hidrofílico o Kolliphor® EL, variando-se as quantidades do mesmo, tal como na série 1. As fases externas utilizadas foram as mesmas da série 1 - água ultrapura ou solução aquosa de PEG a diferentes percentagens (Tabela 3). Também a proporção entre Capryol™ 90 e Imwitor® 948 (3:2) foi mantida constante nas formulações que contêm água na fase externa e nas formulações 2.1P a 2.7P, onde a fase externa foi a solução aquosa de PEG e nas formulações onde foi aumentada a proporção da fase externa para 75%.

Tabela 3. Composição das formulações da série 2. Foi variada a razão KEL/Lípidos e utilizada água ou solução aquosa de PEG a diferentes percentagens como fase externa.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	I948 (%)	KEL (%)	Razão KEL/Lípidos
	Nome	%				
2.2a	Água	50	27,28	18,18	4,54	0,10
2.6a			26,80	17,85	5,35	0,12
2.7a			25,85	17,25	6,90	0,16
2.1a			25,00	16,67	8,33	0,20
2.3a			23,07	15,39	11,54	0,30
2.4P2	PEG 2%	50	28,30	18,87	2,83	0,06
2.2P2			27,28	18,18	4,54	0,10
2.6P2			26,80	17,85	5,35	0,12
2.5P2			26,30	17,55	6,15	0,14
2.7P2			25,85	17,25	6,9	0,16
2.4P4	PEG 4%	50	28,30	18,87	2,83	0,06
2.2P4			27,28	18,18	4,54	0,10
2.6P4			26,80	17,85	5,35	0,12
2.5P4			26,30	17,55	6,15	0,14
2.7P4			25,85	17,25	6,9	0,16
2.1P4			25,00	16,67	8,33	0,20
2.3P4			23,07	15,39	11,54	0,30
2.2P6	PEG 6%	50	27,28	18,18	4,54	0,10
2.6P6			26,80	17,85	5,35	0,12
2.7P6			25,85	17,25	6,90	0,16
2.1P6			25,00	16,67	8,33	0,20
2.3P6			23,07	15,39	11,54	0,30
2.2P4a	PEG 4% + água	25 + 50	13,64	9,09	2,27	0,10
2.6P4a			13,40	8,92	2,68	0,12
2.5P4a			13,15	8,78	3,07	0,14
2.7P4a			12,92	8,63	3,45	0,16
2.2P4p	PEG 4%	75	13,64	9,09	2,27	0,10
2.6P4p			13,40	8,92	2,68	0,12
2.5P4p			13,15	8,78	3,07	0,14
2.7P4p			12,92	8,63	3,45	0,16

C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; KEL – Kolliphor® EL; PEG – Polietilenoglicol.

Nas formulações 2.8P4 a 2.10P4, foi utilizada a solução aquosa de PEG como fase externa, fazendo-se variar a razão C90/I948 e mantendo-se constante a quantidade de tensioativo hidrofílico (Tabela 4).

Tabela 4. Composição das formulações da série 2 variando a razão C90/I948, utilizando solução aquosa de PEG como fase externa.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	I948 (%)	KEL (%)	Razão C90/I948
	Nome	%				
2.8P4	PEG 4%	50	24,55	20,10	5,35	1,222
2.6P4 *			26,80	17,85	5,35	1,500
2.10P4			29,00	15,65	5,35	1,857
2.9P4			31,25	13,40	5,35	2,333

Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; KEL – Kolliphor® EL; PEG – Polietilenoglicol; * - Repetição da fórmula da Tabela 3 para referência.

Procedeu-se ainda à elaboração de um conjunto de formulações utilizando diversas quantidades de Kolliphor® EL e com uma razão C90/I948 de 1,857. A estas formulações foram ainda alteradas as proporções da fase externa (Tabela 5).

Tabela 5. Composição das formulações da série 2 com uma razão C90/I948 de 1,857.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	I948 (%)	KEL (%)	Razão KEL/Lípidos
	Nome	%				
2.11P4	PEG 4%	50	29,55	15,90	4,55	0,10
2.10P4 *			29,00	15,65	5,35	0,12
2.12P4			28,50	15,35	6,15	0,14
2.13P4			28,00	15,10	6,90	0,16
2.15P4			27,55	14,85	7,65	0,18
2.14P4			27,10	14,60	8,35	0,20
2.11P4a	PEG 4% + água	25 + 50	29,55	15,90	4,55	0,10
2.10P4a			14,50	7,83	2,67	0,12
2.12P4a			14,25	7,68	3,07	0,14
2.13P4a			14,00	7,55	3,45	0,16
2.11P4p	PEG 4%	75	29,55	15,90	4,55	0,10
2.10P4p			14,50	7,83	2,67	0,12
2.12P4p			14,25	7,68	3,07	0,14
2.13P4p			14,00	7,55	3,45	0,16

C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; KEL – Kolliphor® EL; PEG – Polietilenoglicol; f.d. – Fator de diluição; * - Repetição da fórmula da Tabela 4 para referência.

3.2.3. Variação do excipiente hidrofóbico minoritário e série 3

Para testar o efeito da substituição do excipiente hidrofóbico minoritário por outro, tomou-se por comparação a formulação 1.1P4, e o Imwitor® 948 foi substituído por Imwitor® 988, Cetiol® V, óleo de rícino, óleo de soja ou o Span® 80. A fase externa utilizada (solução aquosa de PEG a 4%) e as proporções de excipientes foram as mesmas da formulação 1.1P4.

Finalmente, a série 3 foi elaborada usando o óleo de soja como excipiente hidrofóbico minoritário e o Kolliphor® RH 40 como tensoativo hidrofílico, mantendo constante a sua quantidade e variando a razão C90/óleo de soja (Tabela 6).

Tabela 6. Composição das formulações da série 3.

Código da formulação	Fase externa		C90 (%)	O. soja (%)	K40 (%)	Razão C90/O. soja
	Nome	%				
3.3P4	PEG 4%	50	22,91	18,76	8,33	1,222
3.1P4			25,00	16,67	8,33	1,500
3.2P4			29,16	12,51	8,33	2,333

C90 – Capryol™ 90; O. soja – Óleo de Soja; K40 – Kolliphor® RH 40; PEG – Polietilenoglicol.

3.3. Medição do índice de polidispersão e do tamanho médio de gotícula

As medições do PDI e do tamanho hidrodinâmico médio de gotícula (*Z-Ave*, do inglês *Z-Average*) foram feitas recorrendo ao aparelho *Zetasizer Nano ZS* (Malvern, Reino Unido), após diluição em água ultrapura à TA, a partir de nanoemulsões à TA, a 4 °C (refrigeradas durante 24 horas) ou a 37 °C (aquecidas durante 2 horas). A diluição das formulações foi feita nas cuvets, na maioria das vezes cerca de 500 x (exceto quando indicado o contrário), tendo por vezes variado para se obter concentração final semelhante de excipientes orgânicos, ou para se avaliar o efeito da diluição no tamanho de gotícula. Para cada formulação foram preparadas duas cuvets, sendo que cada uma delas foi medida automaticamente três vezes.

No caso das formulações em que se obtiveram valores elevados de PDI, nem sempre foi possível considerar os valores de *Z-Ave*, por falta de qualidade. Nesses casos, os mesmos não são apresentados nos respetivos gráficos, sendo reportado apenas o valor de PDI.

3.3.1. Tratamento de dados

Salvo especificado, os dados foram reportados graficamente na forma de média ± desvio padrão de, no mínimo, de duas cuvets, utilizando o programa GraphPad Prism, versão 8.4.3.

4. Resultados e discussão

O grupo de investigação desenvolveu previamente uma formulação que continha Capryol™ 90, Imwitor® 948, Kolliphor® RH 40 e água como fase externa, cujos resultados foram promissores, pois apresentava um tamanho de gotícula homogéneo, de formação simples com pouca quantidade de tensioativo hidrofílico e sem solventes orgânicos na sua composição. Na primeira série de formulações manteve-se a composição qualitativa do pré-concentrado dessa formulação, mas testaram-se diferentes proporções, fases externas e o efeito da temperatura. Depois tentou-se alterar quer o tensioativo hidrofílico, quer o excipiente hidrofóbico minoritário, e otimizar as proporções de excipientes nestas duas novas séries.

4.1. Série 1 – otimização da proporção de excipientes e da composição da fase externa da fórmula original

As primeiras nanoemulsões da série 1 (Tabela 1) foram formuladas com água como fase externa, à semelhança da formulação original, 1.1a, onde a razão K40/lípidos é de 0,2. Ao variar esta razão, no sentido de 0,1 ou 0,3, verificou-se um aumento do PDI, que foi inferior a 0,1 apenas nas formulações refrigeradas com as razões de 0,2 (original) e 0,18 (Figura 8A). Quanto ao Z-Ave, aumentando a proporção de Kolliphor® RH 40 os valores vão tender para valores próximos, mas inferiores a 100 nm, mesmo à TA. Diminuindo a proporção de Kolliphor® RH 40 o Z-Ave aumentou, mantendo-se abaixo dos 200 nm (Figura 8B). As formulações refrigeradas com PDI inferior a 0,1 são transparentes/translúcidas. Quando são deixadas à TA o seu aspeto é visualmente diferente, passando este a ser translúcido esbranquiçado. Contudo, a temperatura parece influenciar o tamanho de gotícula apenas nas razões intermédias de 0,18 a 0,22, tornando-se a emulsão com gotículas de menor diâmetro e mais homogénea a 4 °C. Tanto quanto é possível descrever, este efeito da adicional refrigeração sobre o tamanho e homogeneidade numa nanoemulsão preparada pelo método de inversão de fase pela composição nunca foi descrito na literatura científica, e representa novidade.

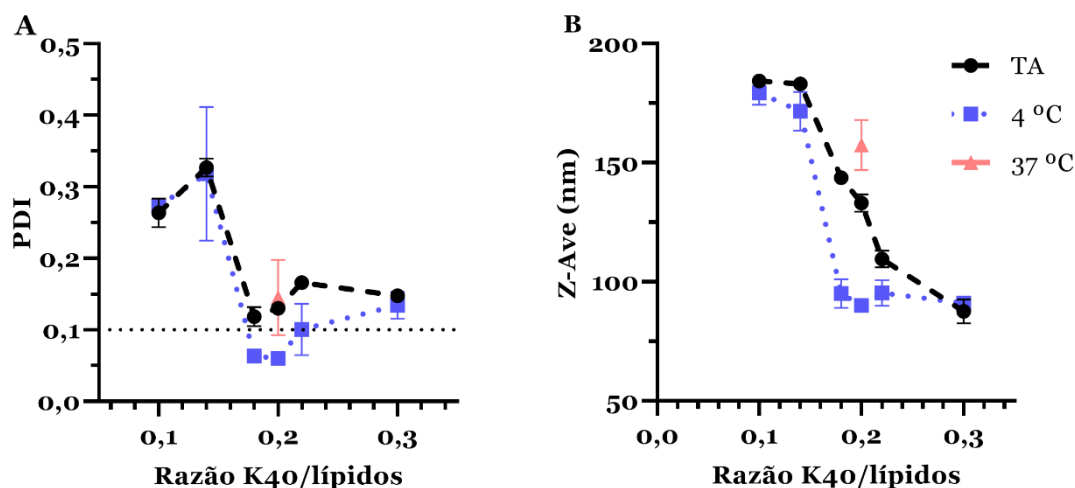


Figura 8. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) ao longo da série 1, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa. K40 – Kolliphor® RH 40; TA – temperatura ambiente.

Na tentativa de tornar as nanoemulsões mais homogêneas à TA, e procurando uma alternativa à albumina presente na fase externa da formulação original, alterou-se a fase externa para uma solução aquosa de PEG a 2%, 4% e 6%, e testaram-se composições utilizando o mesmo intervalo de proporções de K40/lípidos testadas anteriormente (Tabela 1). Analisando o PDI e o Z-Ave à TA (Figura 9A e 9B), verifica-se que o PDI foi sempre inferior a 0,4 e que o Z-Ave foi inferior a 250 nm. No entanto, os resultados obtidos nas formulações cuja fase externa foi a solução aquosa de PEG a 4% foram melhores que as restantes, registando-se valores de PDI inferiores a 0,1 para as razões 0,18, 0,2 (original) e 0,22. A razão K40/lípidos de 0,1 também teve valores de PDI inferiores a 0,1, contrariando a tendência registada. Por essa razão, optou-se por fazer um estudo mais pormenorizado com esta fase externa.

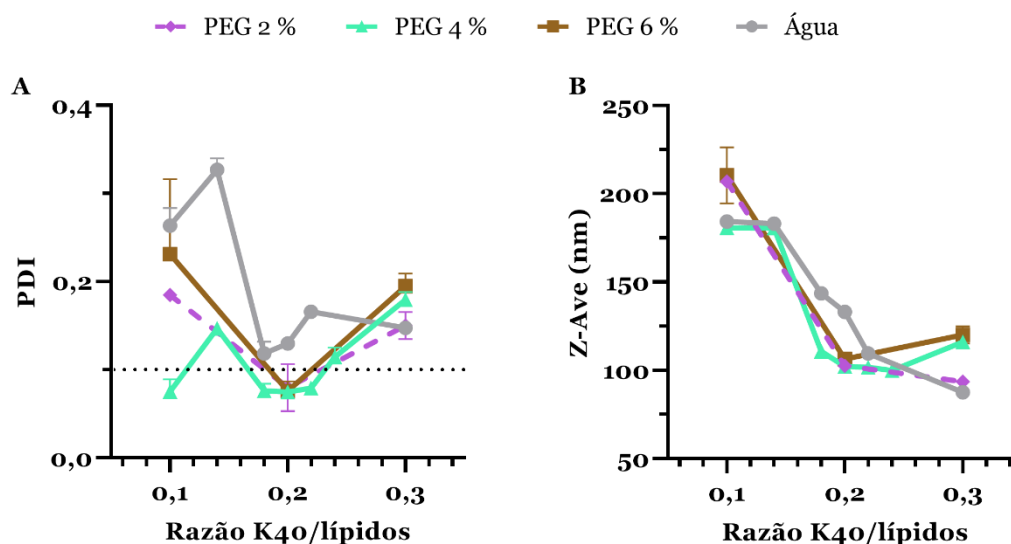


Figura 9. Comparação dos valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) obtidos à TA, com as diferentes fases externas, na série 1. K40 – Kolliphor® RH 40; PEG – Polietilenoglicol. A série representada a cinzento (água) reproduz os mesmos resultados da série TA da figura 8 para facilitar a comparação.

Utilizando como fase externa a solução aquosa de PEG a 4%, foram testadas diferentes razões K40/lípidos, num intervalo mais alargado (Tabela 1), e a diferentes temperaturas, de modo a definir um intervalo ótimo de valores em que as formulações apresentam elevada homogeneidade ($PDI \leq 0,1$) e um tamanho nanométrico ($Z\text{-Ave} \leq 200$ nm) à TA, não existindo uma melhoria significativa quando as formulações se encontravam a 4 °C. Esse intervalo de elevada homogeneidade e com tamanhos nanométricos foi obtido a 4 °C entre as razões 0,1 e 0,24 (Figura 10A), sendo que fora desse intervalo os valores foram sempre superiores. Quanto ao Z-Ave, o intervalo de razões entre 0,1 e 0,3 registou valores inferiores a 200 nm às três condições de temperatura estudadas (Figura 10B).

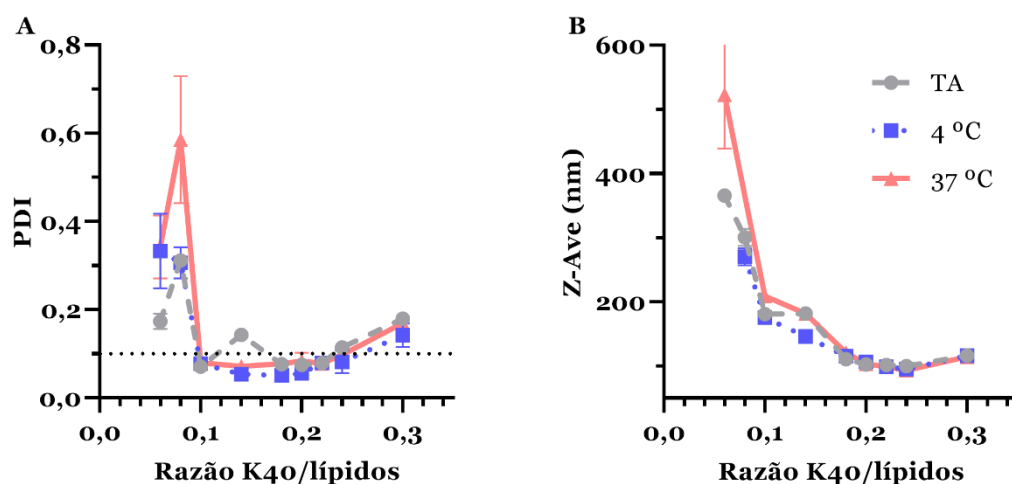


Figura 10. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) da série 1, a várias temperaturas, utilizando como fase externa uma solução aquosa de PEG a 4%. K40 – Kolliphor® RH 40; TA – temperatura ambiente. A série representada a cinzento (TA) reproduz em parte os mesmos resultados da série PEG 4% da figura 9 para facilitar a comparação.

Para estudar o efeito da proporção da fase anidra em relação à fase externa testou-se a alteração da fase externa para 75% da formulação, surgindo duas combinações: 50% de solução aquosa de PEG a 4% e 25% de água, ou apenas 75% de solução aquosa de PEG a 4% (Tabela 1). Foi ainda aumentado o fator de diluição na cuvete das formulações de referência com proporção 50:50 (1.4P4 a 1.6P4, f.d = 1000 x) para confirmar que o tamanho medido não depende da concentração final de solução anidra na cuvete anteriormente testada (f.d = 500x). As formulações encontravam-se a 4 °C, e foi visível que as alterações feitas não afetaram o PDI, pois este foi sempre inferior ou igual a 0,1, não se registrando alterações significativas (Figura 11A). Quanto ao Z-Ave registado, também não apresenta alterações substanciais, variando entre 60 e 110 nm nas várias formulações (Figura 11B).

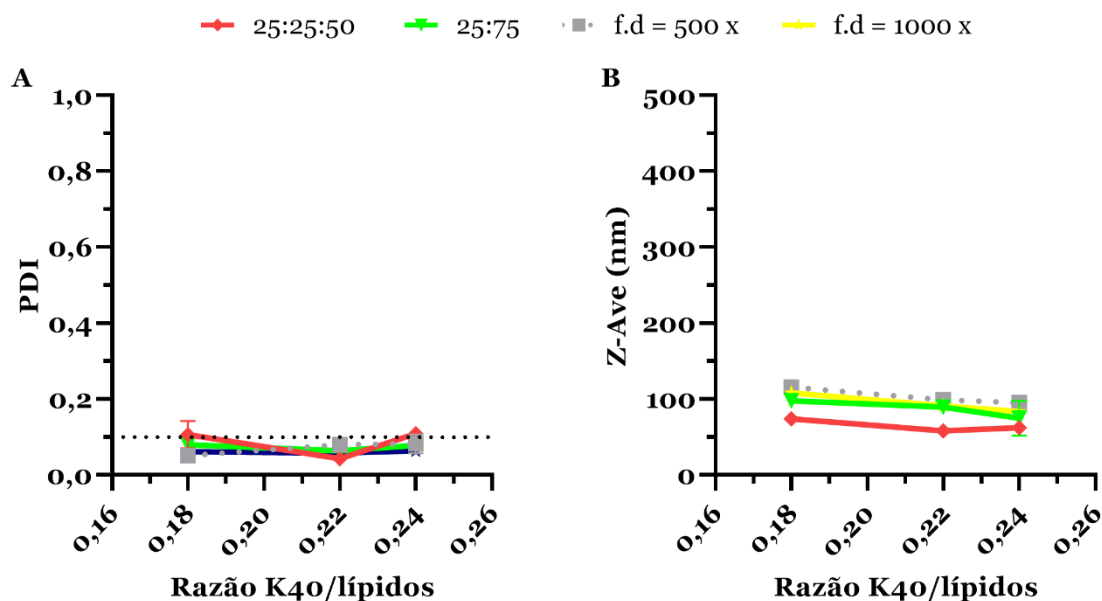


Figura 11. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) de 3 exemplos da série 1, a 4 °C, variando proporção de fase anidra:fase aquosa. f.d. – fator de diluição; 25:25:50 – fase anidra:água:PEG; 25:75 – fase anidra:PEG; K40 – Kolliphor® RH 40. A série representada a cinzento (f.d = 500) reproduz alguns resultados da série 4 °C da figura 10 para facilitar a comparação.

Ao estudar a variação da razão C90/I948 (Tabela 2) a diferentes temperaturas, é visível que a razão inicial, 1,5, é a que apresenta melhores resultados de PDI e de Z-Ave, quando a formulação se encontrava à TA, a 4 °C e à TA após ter estado 24 horas a 4 °C (Figura 12A e 12B). Para a razão 2,333 registaram-se valores de PDI inferiores a 0,1 apenas a 4 °C, não sendo uma melhoria comparando com a razão original. As restantes razões apresentaram valores de PDI que chegaram a ser muito superiores a 0,1, sendo que o Z-Ave foi sempre inferior a 200 nm.

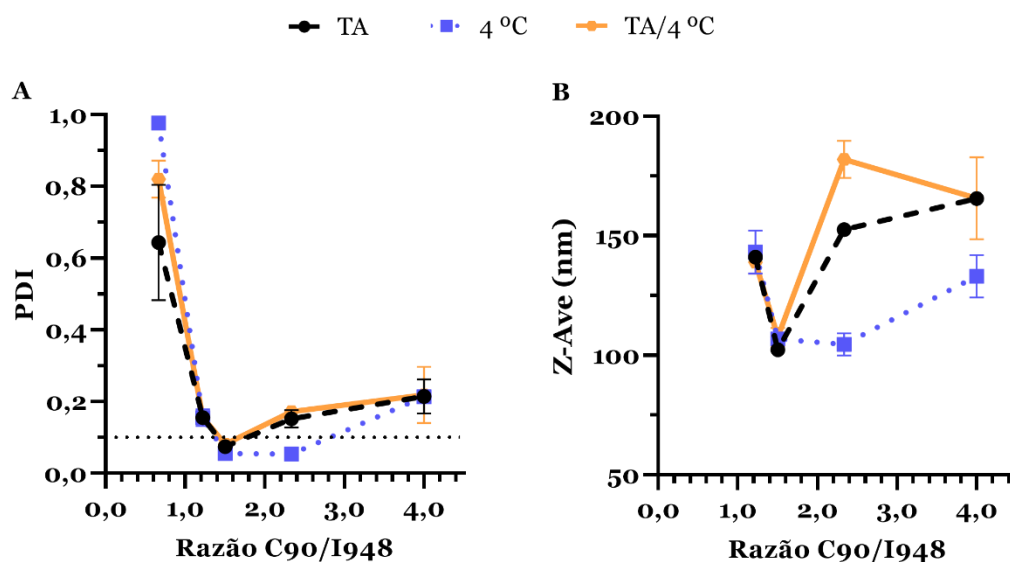


Figura 12. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) das formulações da série 1 variando a razão C90/I948 utilizando uma solução aquosa de PEG a 4% como fase externa. TA - temperatura ambiente; TA/4 °C - Temperatura ambiente após estar a 4 °C; C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948.

A formulação previamente desenvolvida no grupo de investigação, 1.1a, apresenta elevada estabilidade e um tamanho de gotícula nanométrico, depois de ser refrigerada, mantendo a homogeneidade quando é diluída para medição do tamanho (500 vezes), mesmo usando-se água à TA. Para se determinar que diluição é necessária para se manter a boa homogeneidade da formulação refrigerada após diluição em água à TA, foi realizado um estudo com a formulação original (1.1a) refrigerada. Para as quatro diluições testadas, o PDI foi sempre inferior a 0,5, tendo sido inferior nas diluições de 1/500 e 1/100 e consideravelmente maior quando as diluições são menores. A homogeneidade que a presente nanoemulsão preparada com água adquire quando refrigerada é, portanto, mantida à TA apenas a diluições superiores a 10 vezes. O Z-Ave foi baixo, registando valores nanométricos para as quatro diluições feitas, tendo sido menor para as diluições com menor PDI.

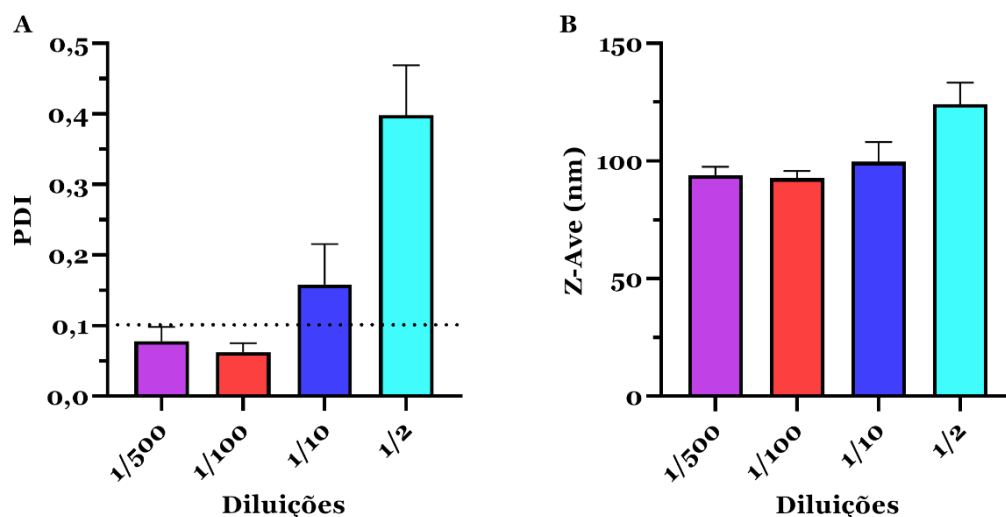


Figura 13. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) das formulações da série 1 variando as diluições feitas utilizando água como fase externa, a 4 °C. Os dados correspondem à média \pm desvio padrão da formulação 1.1a com diversas diluições independentes.

Resumindo esta primeira série de composições testadas, foi possível perceber que o intervalo de composição onde isso se observa é bastante reduzido. De forma importante, foi estabelecido que ao mudar a fase externa para solução aquosa de PEG a 4%, a nanoemulsão passou a registrar valores de tamanho de gotícula igualmente bons à TA e também a 37 °C, condição que ainda não tinha sido testada. No entanto, ao variar a razão C90/I948 e a quantidade de água, não se obtém uma formulação com características melhores. Foi ainda estudado o efeito da adição de maior proporção de fase externa à nanoemulsão, sendo visível pelos resultados obtidos que esta não influencia nem a estabilidade nem o tamanho de gotícula da nanoemulsão. Contrariamente ao que se verifica noutras nanoemulsões, esta não necessita de elevadas quantidades de energia para se formar, o que é uma vantagem. De realçar que os baixos valores de PDI conseguidos são muito raramente encontrados na literatura científica em nanoemulsões preparadas por métodos de baixa energia, sobretudo com tão baixa proporção de tensoativo hidrofílico. Tendo por base o trabalho de Carine Pontes ²³, das 69 formulações revistas, 23 eram nanoemulsões e 46 microemulsões, sendo que das nanoemulsões apenas 2 apresentavam um PDI inferior a 0,1. As medições em ambos os casos foram feitas com as formulações à TA, sendo a composição de ambas diferente, assim como as proporções dos excipientes. A primeira nanoemulsão tinha na sua composição uma proporção óleo:tensoativo hidrofílico (Tween® 80):co-solvente de 3:3:1, que é uma composição que pode ser classificada como pré-concentrado do tipo IIIB, foi preparada por emulsificação espontânea, e está descrita como termodinamicamente estável, pelo que apesar do seu tamanho médio de gotícula de 176 nm, fica a dúvida se não se trata antes de uma microemulsão. Na segunda nanoemulsão indicam Labrasol® como óleo a 10%, mas na verdade este excipiente é um tensoativo hidrofílico neutro (Equilíbrio

hidrófilo-lipófilo (EHL = 12)²⁴. Foi usado ainda uma baixa quantidade de tensioativo catiónico (cloreto de cetilpiridínio, 1%) e 10% de co-solvente, no entanto, ainda foi preparada por um método de elevada energia ^{25,26}. Tanto quanto é possível saber, não existem nanoemulsões reportadas na literatura com características semelhantes às descritas neste trabalho. Mesmo no caso das microemulsões revistas no relatório de estágio citado anteriormente, apenas 4 formulações tinham PDI inferior a 0,1, e estavam à TA aquando da medição do PDI. Nestes casos, embora o PDI registado seja baixo, a quantidade de tensioativo hidrofílico foi bastante elevada ^{27,28}.

4.2. Variação do tensioativo hidrofílico e série 2 – otimização da fórmula com um tensioativo hidrofílico alternativo

Utilizando como fase externa água e as proporções originais entre classes de excipientes, foi variado o tensioativo hidrofílico. A 4 °C, à exceção da utilização de Kolliphor® RH 40, os valores de PDI e de Z-Ave obtidos foram elevados. A troca do Kolliphor® RH 40 por todos os tensioativos testados originou emulsões mais heterogéneas (PDI > 0,4). O Tween® 80 originou emulsões com separação de fases e dificuldade em homogeneizar. Apesar dos valores não ideais obtidos com o Kolliphor® EL, decidiu-se fazer um estudo mais intensivo de otimização da fórmula contendo este tensioativo (série 2), pois mesmo apresentando um aspeto branco opaco, a formulação obtida não apresentava separação de fases nem sedimentação ou floculação, contrariamente ao que foi observado nas formulações que continham Kolliphor® HS 15, Kollisolv® P124, Labrasol® e Tween® 20 e 60 (Figura 14A e 14B).

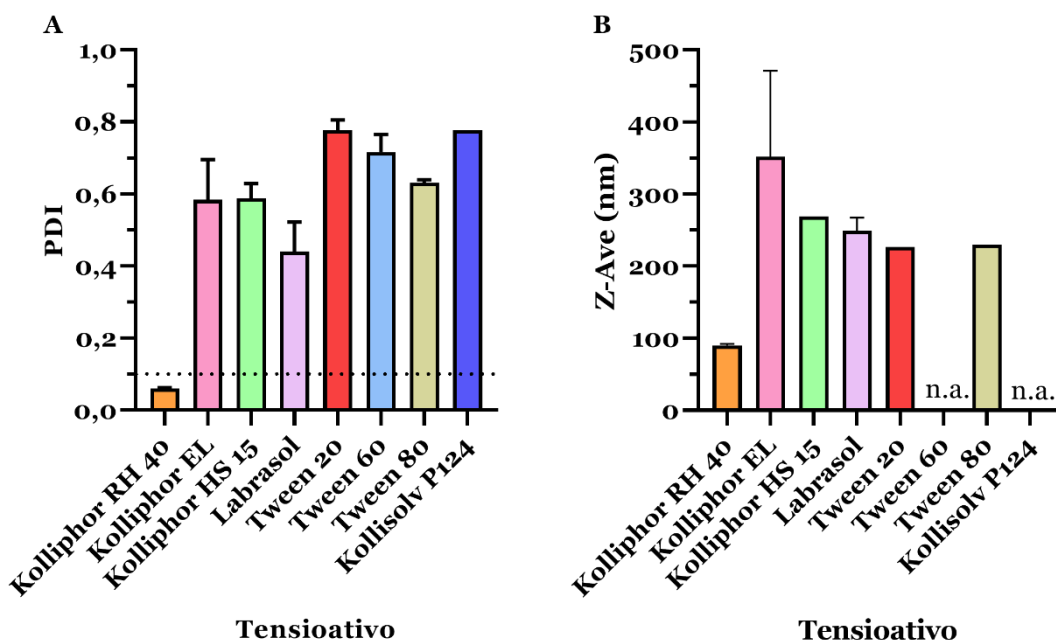


Figura 14. Valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e de tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) obtidos a 4 °C para os diferentes tensioativos estudados. N.a. – Não aplicável, devido à elevada heterogeneidade de tamanho de gotícula.

As nanoemulsões da série 2, contendo Kolliphor® EL, foram inicialmente testadas utilizando água como fase externa (Tabela 3). As formulações encontravam-se à TA, 4 °C e 37 °C, sendo que os melhores resultados de PDI ($\leq 0,1$) e de Z-Ave (≤ 200 nm) foram obtidos a 4 °C, nas formulações com as razões KEL/lípidos de 0,12 e 0,16. Acima dessa razão, os valores de PDI foram muito elevados (Figura 15A). Os valores de Z-Ave registados variaram entre 150 e 500 nm, no entanto, devido à heterogeneidade de algumas razões, não foi possível considerar todos os respetivos valores de Z-Ave (Figura 15B).

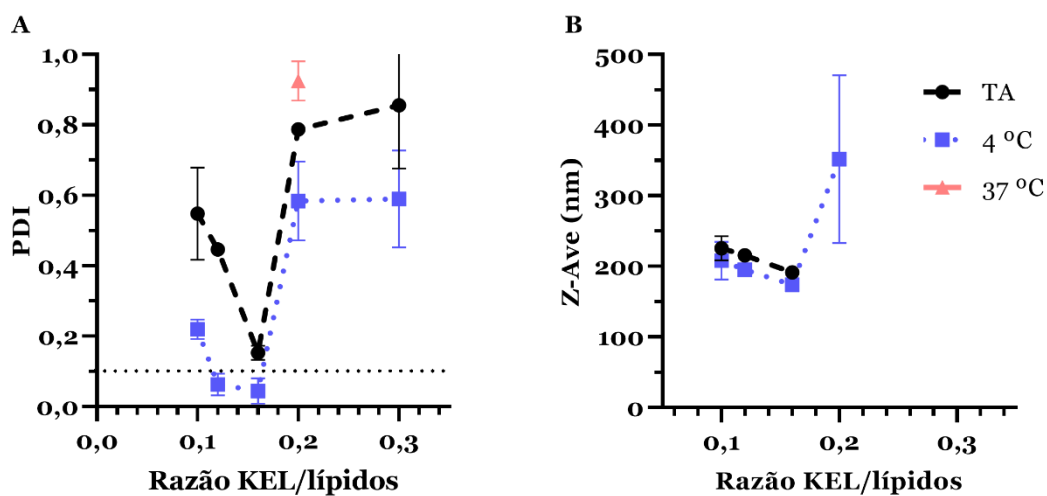


Figura 15. Variação do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) da série 2, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa. KEL – Kolliphor® EL; TA – temperatura ambiente.

Ao alterar-se a fase externa para uma solução aquosa de PEG a diferentes percentagens (Tabela 3), foi possível determinar qual produziu melhores resultados à TA. Comparando com os valores anteriormente obtidos com água, a solução aquosa de PEG a 4% foi a que permitiu obter valores igualmente baixos de PDI, mas ainda acima de 0,1, e com menor proporção KEL/lípidos (no intervalo de 0,1 a 0,14) (Figura 16A). Quanto ao Z-Ave, os valores registados foram sempre superiores a 150 nm (Figura 16B), coincidente com o aspeto visual das formulações, que apresentavam uma coloração branco opaco.

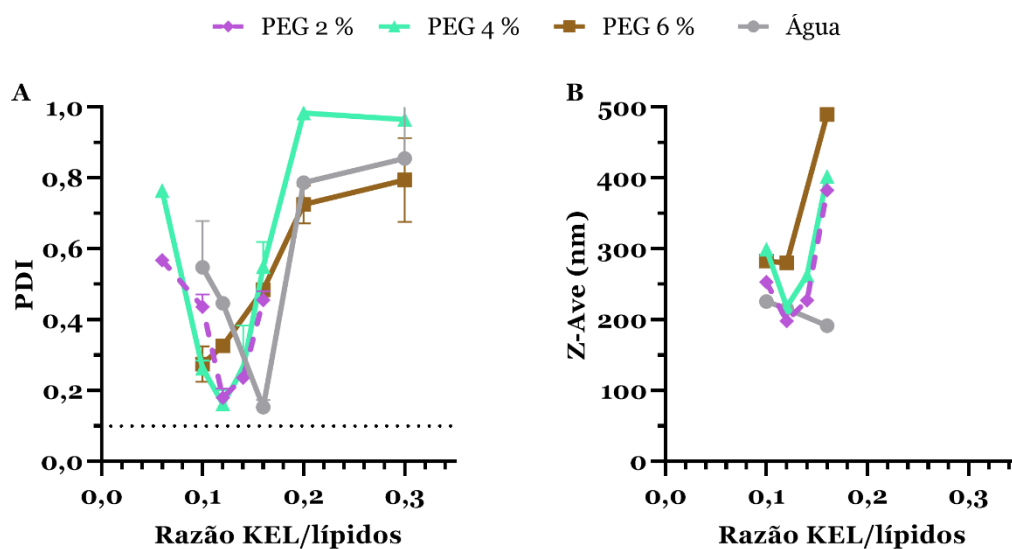


Figura 16. Comparação dos valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) obtidos à TA, com as diferentes fases externas, na série 2. KEL – Kolliphor® EL; PEG – Polietilenoglicol.

Utilizando a solução aquosa de PEG a 4% e avaliando o tamanho de gotícula das formulações a diferentes temperaturas, não se obteve para nenhuma das razões KEL/lípidos um valor de PDI inferior a 0,1, e o Z-Ave foi sempre superior a 200 nm, sendo que o aspeto macroscópico para as diferentes razões KEL/lípidos foi igual (branco opaco). No entanto, no intervalo de 0,1 a 0,14 os valores de PDI foram próximos de 0,1, sendo ligeiramente melhores a 4 °C (Figura 17A e 17B).

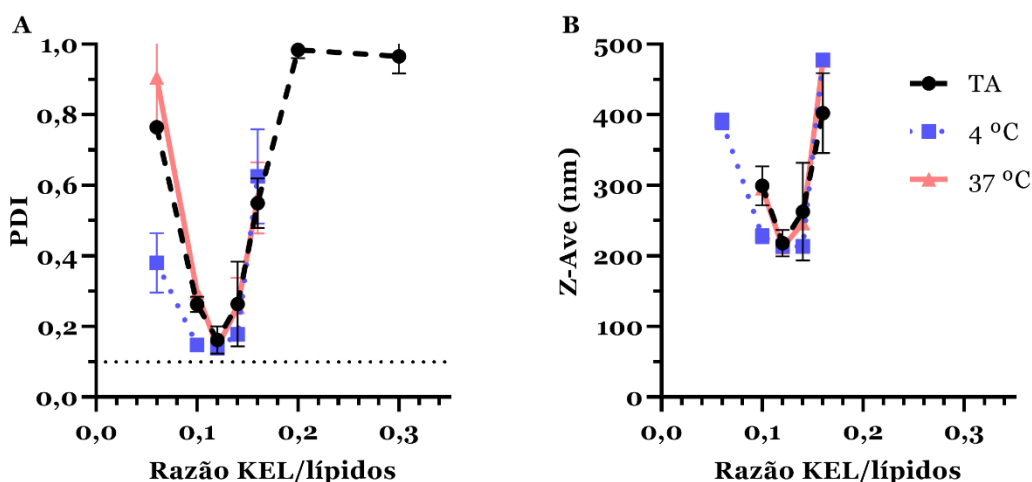


Figura 17. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) da série 2, a várias temperaturas, utilizando como fase externa uma solução aquosa de PEG a 4%. KEL – Kolliphor® EL; TA – temperatura ambiente.

Variou-se a quantidade de fase externa nas formulações (Tabela 3), como realizado para a série 1, permitindo comparar os valores obtidos nas formulações cuja diluição foi de 1/500 e a proporção entre fase anidra:fase externa foi 50:50, com aquelas cuja diluição passou a ser de 1/1000 e as proporções entre a fase anidra e a fase externa 25:75. Verifica-se que apenas a formulação cuja fase externa representa 75% do total e é composta por 50% de PEG e 25% de água obteve melhores valores de PDI que a formulação com a proporção inicial ($\leq 0,1$ para as razões KEL/lípidos de 0,10 a 0,14). O Z-Ave ronda os 200 nm para as mesmas razões (Figura 18A e 18B).

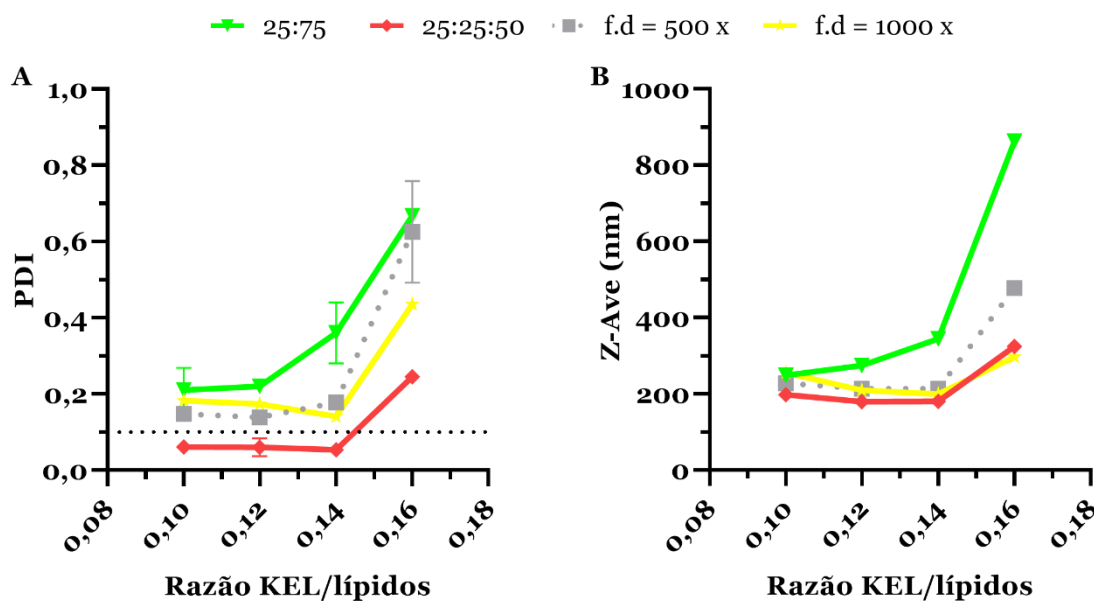


Figura 18. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) da série 2, a 4 °C, variando o fator de diluição e a proporção de fase anidra:fase aquosa. f.d.: fator de diluição; 25:25:50 – fase anidra:água:PEG; 25:75 – fase anidra:PEG; KEL – Kolliphor® EL.

Na tentativa de melhorar os valores obtidos com a razão inicial de C90/I948 de 1,5, procedeu-se ao estudo da variação da mesma (Tabela 4), sendo que a quantidade de Kolliphor® EL utilizada foi constante em 5,35% (razão KEL/lípidos de 0,12), pois foi a formulação que obteve melhores valores de PDI e de Z-Ave em relação à razão inicial. Foi visível que a 4 °C a razão 1,857 originou um valor de PDI inferior a 0,1, e que para as outras condições de temperatura estudadas o PDI rondava 0,2 (Figura 19A). O Z-Ave rondava na mesma os 200 nm, para as várias temperaturas (Figura 19B). Tendo em conta os valores obtidos, foi feito um estudo mais detalhado dessa razão.

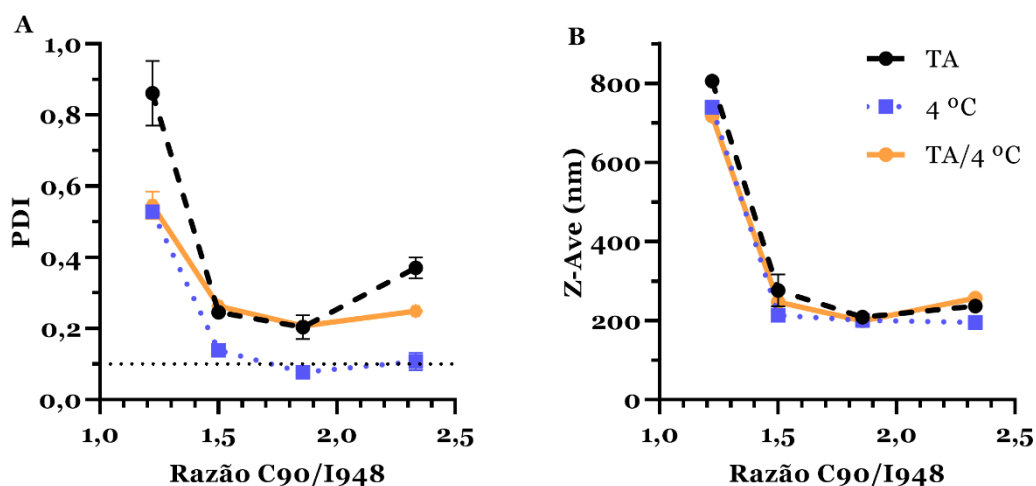


Figura 19. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) das formulações da série 2 variando a razão C90/I948 utilizando uma solução aquosa de PEG a 4% como fase externa. C90 – Capryol™ 90; I948 – Imwitor® 948; TA – temperatura ambiente; TA/4 °C – temperatura ambiente após estar a 4 °C.

Para a razão de C90/I948 de 1,857, variando a razão KEL/lípidos (Tabela 5), já foi possível obter algumas formulações com um aspeto translúcido. No que diz respeito aos valores de PDI e de Z-Ave, estes foram medidos com as formulações a 4 °C e à TA. A 4 °C, no intervalo de 0,10 a 0,14 o PDI foi $\leq 0,1$ (Figura 20A). Quanto ao Z-Ave, os valores obtidos foram inferiores a 200 nm para as mesmas razões (Figura 20B). À TA, os valores registados de ambos os parâmetros foram semelhantes, mas ligeiramente melhores a 4 °C. Comparando com os valores obtidos com a razão 1,5, foi possível obter valores inferiores de PDI e de Z-Ave, o que ainda não se tinha verificado nesta série.

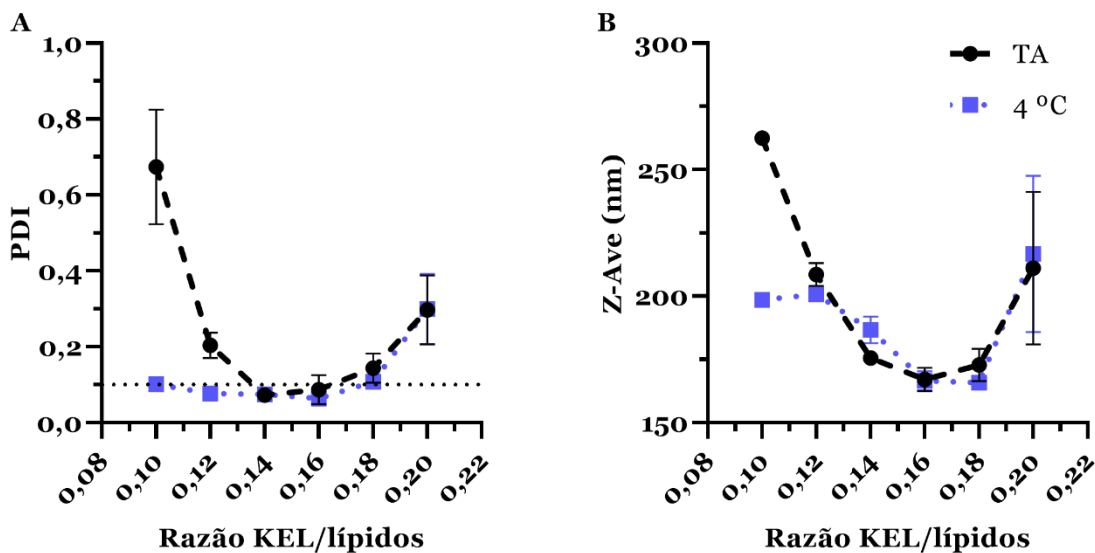


Figura 20. Valores de índice de polidispersão (PDI) (A) e de tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) obtidos com a razão 1,857 na série 2 a diferentes temperaturas. KEL – Kolliphor® EL; TA - temperatura ambiente.

Repetindo a variação da quantidade de água, mas com a razão de 1,857 (Tabela 5), os valores de PDI são quase todos $\leq 0,1$ e todos inferiores a 0,2, não existindo uma diferença significativa entre as diferentes condições estudadas (Figura 21A). O Z-Ave encontra-se maioritariamente entre 100 e 200 nm (Figura 21B). Comparando estes resultados com os registados na Figura 18, onde a razão C90/I948 é 1,5, é visível que para a razão 1,857 a água não vai ter influência nos resultados.

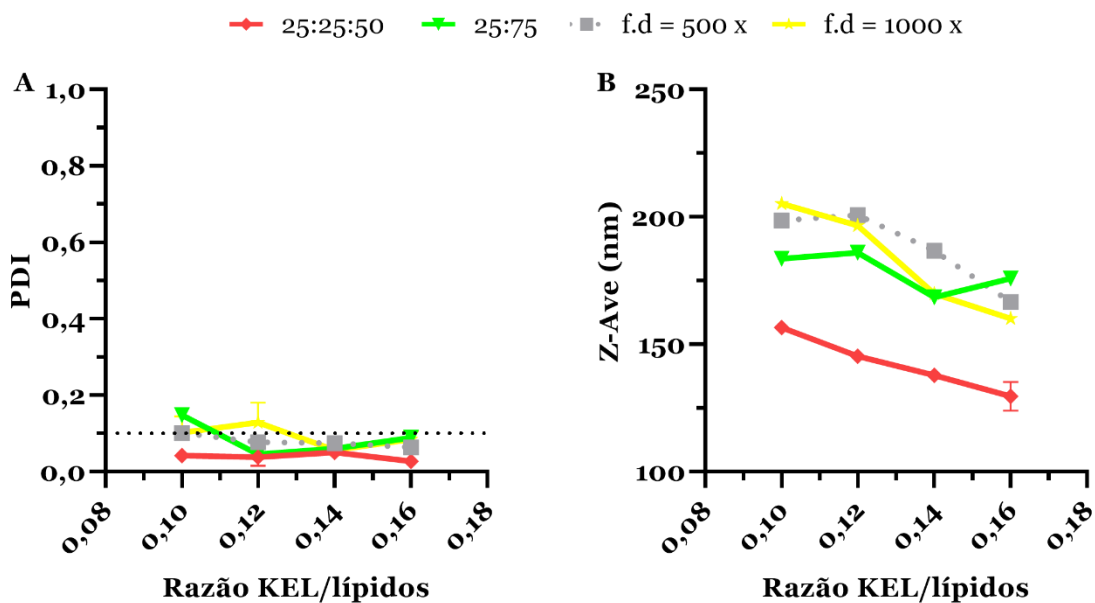


Figura 21. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) da série 2 com a razão C90/I948 de 1,857, a 4 °C, variando o fator de diluição e a proporção de fase anidra:fase aquosa. f.d.: fator de diluição; 25:25:50 – fase anidra:água:PEG; 25:75 – fase anidra:PEG; KEL – Kolliphor® EL.

Em resumo, na série 2, os valores de PDI e Z-Ave obtidos com a razão C90/I948 de 1,5 foram sempre superiores a 0,1 e a 200 nm, respetivamente, mesmo variando a fase externa e realizando as medições com as formulações a diferentes temperaturas. Ao utilizar diferentes quantidades de água, os valores de PDI e de Z-Ave melhoraram significativamente. Ao alterar essa razão para 1,857, os valores de PDI passam a ser inferiores a 0,1 e o Z-Ave inferior a 200 nm, utilizando a solução aquosa de PEG a 4% como fase externa, e medindo os valores com as formulações a diferentes temperaturas. Para esta razão, a água não influenciou os resultados obtidos, tornando-se mais próximo do que se registou na série 1.

4.3. Variação do excipiente hidrofóbico minoritário e série 3 - otimização da fórmula com um excipiente hidrofóbico minoritário alternativo

Foram também testados alguns excipientes hidrofóbicos minoritários alternativamente ao Imwitor® 948, mantendo-se constante o tensioativo hidrofílico, Kolliphor® RH 40, e a quantidade utilizada. As formulações foram preparadas usando como fase externa a solução aquosa de PEG a 4% e foram avaliadas à TA e a 4 °C. O PDI usando Imwitor® 948 (presente na formulação original) foi inferior a 0,1 nas duas temperaturas testadas, e o Z-Ave rondou os 100 nm, coincidente com o seu aspeto transparente a 4 °C e translúcido à TA. Os restantes excipientes hidrofóbicos originaram emulsões com um PDI superior a 0,1 e um Z-Ave entre 100 e 500 nm, sendo que na maioria dos casos os valores registados foram melhores a 4 °C (Figura 22A e 22B). Destes excipientes, optou-se por testar outras razões do óleo de soja por apresentar valores de PDI próximos de 0,1.

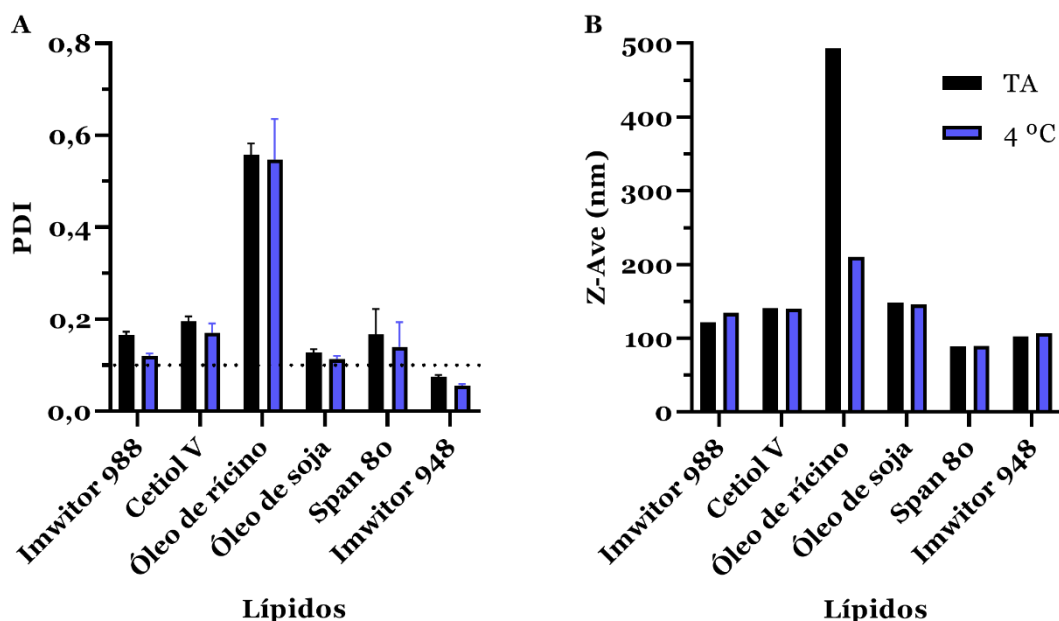


Figura 22. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) obtidos a várias temperaturas, variando o lípido utilizado. TA - temperatura ambiente.

Na série 3 foi alterado o excipiente hidrofóbico utilizado, passando a ser óleo de soja (Tabela 6). Foi utilizado o tensoativo hidrofílico da série 1, o Kolliphor® RH 40, mantendo constante a quantidade utilizada nas três razões. Para as duas temperaturas estudadas, registou-se um PDI entre 0,1 e 0,3 (Figura 23A) e um Z-Ave entre 140 e 180 nm (Figura 23B), mesmo apresentando um aspeto macroscópico branco opaco. Comparando com os resultados das diferentes razões de C90/I948 da formulação original, os resultados obtidos na série 2 foram sempre correspondentes a valores superiores de PDI e Z-Ave, não mostrando melhorias.

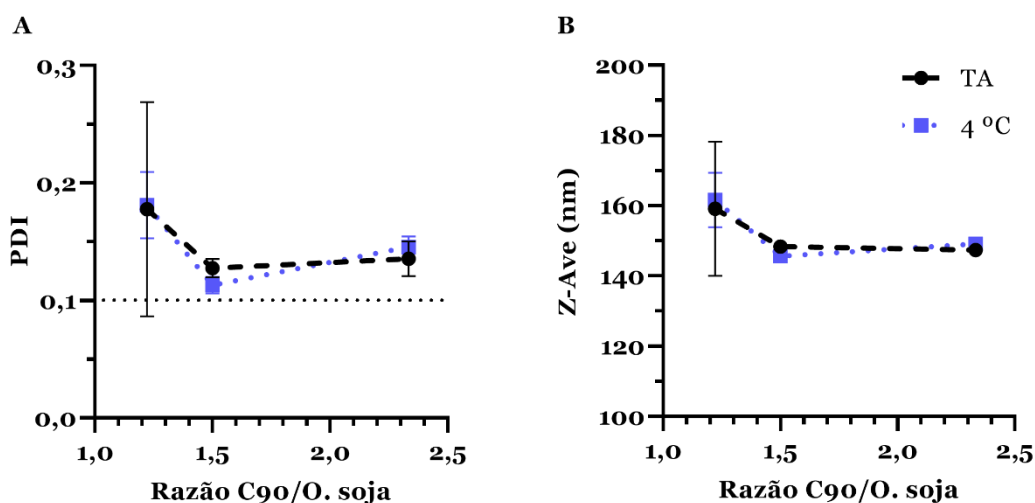


Figura 23. Valores do índice de polidispersão (PDI) (A) e do tamanho médio de gotícula (Z-Ave) (B) ao longo da série 3, a várias temperaturas, utilizando água como fase externa. C90 - Capryol™ 90; O. soja - Óleo de soja; TA - temperatura ambiente.

Parte dos resultados obtidos, sem explicitar a composição por razões de confidencialidade, foram apresentados sob a forma de póster no VI Congresso Científico Anual do UBIPharma, a 6 e 7 de novembro de 2020 (Anexo I).

5. Conclusão

Ao longo deste trabalho experimental, a composição de uma nanoemulsão com características ideais de tamanho e homogeneidade previamente desenvolvida foi estudada mais detalhadamente. A formulação original, 1.1Aa, já apresentava valores de PDI e de Z-Ave muito bons a 4 °C. No entanto, ao alterar a fase externa para uma solução aquosa de PEG a 4% foi possível obter valores de PDI inferiores a 0,1 e Z-Ave inferiores a 200 nm a 4 °C, TA e 37 °C.

Na série 2, foi alterado o tensoativo hidrofílico, passando este a ser Kolliphor® EL. Utilizando a mesma razão C90/I948 da série 1, o PDI foi sempre superior 0,1 e o Z-Ave superior a 200 nm. No entanto, ao alterar esta razão, foi possível obter valores bons de PDI (< a 0,1) e de Z-Ave (\leq 200 nm), tal como na série 1.

Ao alterar o excipiente hidrofóbico inicialmente utilizado, o Imwitor® 948, não foi possível obter resultados melhores que os da formulação original.

Analisando os dados das duas principais séries, foi possível definir intervalos ótimos de proporção de excipientes, quer de tamanho quer de composição. Ainda assim, os intervalos de variação da proporção entre excipientes que permitem PDI inferior a 0,1 são bastante estreitos.

Futuramente, de modo a definir a adequação das nanoemulsões otimizadas em termos de via de administração e aplicação, poderá ser estudada a sua toxicidade, incorporados fármacos a utilizar, e o seu efeito em modelos animais.

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é desde há muito tempo fundamental na comunidade, pois é muitas vezes o primeiro contacto que os utentes têm com os cuidados de saúde ²⁹.

As funções do farmacêutico comunitário são as mais variadas, destacando-se a dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacoterapêutico, a preparação de medicamentos manipulados, a promoção de estilos de vida saudáveis, e a determinação de parâmetros bioquímicos (tais como glicémia, tensão arterial e colesterol) que permitem a deteção precoce de várias doenças. Caso o farmacêutico considere necessário, pode e deve aconselhar o utente a consultar o seu médico ²⁹.

O estágio em farmácia comunitária é de extrema importância pois permite aos estudantes, futuros farmacêuticos, porem em prática tudo o que aprenderam durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tendo também uma visão mais realista do que é trabalhar nesta área.

Este relatório retrata assim as atividades realizadas durante o meu estágio curricular, com a duração de 12 semanas (de 8 de setembro a 27 de novembro de 2020) na Farmácia São Cosme (FSC) na Covilhã, sobre orientação do Diretor Técnico (DT), Dr. Carlos Alberto Gama Tavares.

2. Organização da Farmácia São Cosme

2.1. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia São Cosme localiza-se na Alameda da Europa, lote 15, fração D e E, 6200-546, Covilhã.

O horário de funcionamento durante o meu período de estágio (em vigor em época de pandemia) foi das 9 horas às 12 horas e 30 minutos, e das 14 horas às 19 horas, de segunda a sexta-feira. Aos sábados estava aberta das 9 horas às 13 horas, encerrando ao domingo (exceto se se encontrasse de serviço).

Uma vez por semana a farmácia estava de serviço, estando aberta das 9 horas às 21 horas. A partir dessa hora, os utentes tinham à sua disposição a linha 1400. Sempre que fosse necessário, o farmacêutico responsável deslocava-se à farmácia para proceder à dispensa dos medicamentos solicitados, caso o utente tivesse uma receita válida.

2.2. Instalações

As instalações das farmácias comunitárias devem cumprir com o disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto e nas Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, permitindo o acesso de todas as pessoas, mesmo se apresentarem alguma limitação física ^{30,31}. Estes requisitos são cumpridos pela FSC.

2.2.1. Espaço exterior

Na fachada frontal, por cima da porta, e na lateral da FSC, encontra-se o nome da farmácia de forma bastante visível. Junto da porta encontra-se o nome do DT, as farmácias de serviço relativas ao mês em questão, o horário de funcionamento da farmácia, bem como outras informações relevantes para o utente. Encontra-se também disponível um posto automático de dispensa de preservativos que funciona 24 horas por dia.

Está também visível a cruz verde, que transmite informações como as horas, a temperatura e se a farmácia está de serviço. Nos dias em que está de serviço, encontra-se iluminada de noite.

As montras são alteradas consoante a época do ano e as campanhas promocionais que se encontrem em vigor ^{30,31}.

2.2.2. Espaço interior

Ao entrar na FSC, encontra-se junto à porta uma máquina que permite ao utente realizar a medição de vários parâmetros, como o peso, a altura, o índice de massa corporal (IMC) e a tensão arterial, sempre com o acompanhamento de um colaborador da farmácia. Têm também à sua disposição um doseador com álcool-gel, para utilizar antes de se deslocar ao balcão de atendimento.

Caso necessitem, os utentes têm à sua disposição cadeirões onde podem aguardar pela sua vez, bem como um dispensador de água.

As instalações da FSC apresentam dois pisos, com as respetivas áreas obrigatórias e facultativas, segundo o Anexo da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho ³².

No rés-do-chão é onde se realizam a maioria dos serviços prestados, e onde se encontram as áreas obrigatórias: salas de atendimento ao público, o laboratório, duas instalações sanitárias (uma das quais de uso exclusivo pela equipa da farmácia), a zona de armazenamento e um gabinete de atendimento personalizado. Encontram-se também aí áreas facultativas, como o gabinete da direção técnica ³².

Tendo em conta a situação pandémica que vivemos, foi necessário adaptar uma das salas de atendimento, passando esta a ser de uso exclusivo para isolamento de algum caso suspeito de COVID-19 ³³.

Na zona posterior da farmácia há um computador que permite a receção das encomendas, equipado com o programa Sifarma, um leitor ótico e uma impressora de códigos de barras.

No piso superior são armazenados os medicamentos excedentes que não cabem na zona de armazenamento ³².

A zona de atendimento é composta por quatro postos individuais, espaçados fisicamente, permitindo uma maior privacidade. Cada posto possui um acrílico, um computador equipado com o programa Sifarma, uma caixa registadora, um terminal multibanco, um leitor ótico de códigos de barras, uma impressora de talões e um dispensador de álcool-gel.

Atrás dos postos de atendimento encontram-se gavetas que permitem a arrumação do receituário e onde são armazenados produtos que tenham muita saída.

No decorrer da zona de atendimento, encontram-se os medicamentos não sujeitos a receita médica, e outros produtos farmacêuticos, tais com de dermocosmética, puericultura, etc. .

O laboratório está equipado com todo o material necessário para a preparação de medicamentos manipulados. A bancada de trabalho é espaçosa, e tem uma balança de precisão, um banho-maria, um Unguator® (utilizado para preparar formulações, como cremes, pomadas ou pastas, facilitando a sua preparação na farmácia e a utilização do produto final pelo utente) e uma área de limpeza de material. As matérias-primas e outros materiais necessários estão armazenados nos armários.

Numa das salas de atendimento são realizadas medições de parâmetros bioquímicos e administração de vacinas.

2.3. Recursos Humanos

Nas farmácias comunitárias é necessária a existência de, pelo menos, um DT e um farmacêutico substituto ³⁰. A equipa da FSC é constituída por quatro farmacêuticos e uma funcionária de uma empresa externa responsável pela limpeza.

A direção técnica está a cargo do Dr. Carlos Tavares, também proprietário da farmácia. A equipa é ainda constituída pela Dr.^a Alexandrina Tavares (co-proprietária da farmácia), Dr.^a Ana Dulce Raposo (farmacêutica substituta, responsável por assumir as funções do DT na ausência do mesmo) e pela Dr.^a Ana Rita Santos.

As funções do DT são referidas no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, sendo ele responsável pelos atos farmacêuticos praticados por toda a equipa, esclarecer sempre que possível os utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como o seu uso racional, assegurar o cumprimento do código deontológico e que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados mediante receita médica ou em casos de força maior, devidamente justificados caso o utente não a apresente ³⁰.

2.4. Enquadramento legal

A profissão farmacêutica é regulada pela Ordem dos Farmacêuticos, pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), estando o regime jurídico das farmácias de oficina referido no Decreto-Lei n.º 307/2007 ³⁰.

O farmacêutico obedece ao Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, onde são referidos os seus direitos e deveres, relação com os utentes e relação com os colegas ³⁴.

A Associação Nacional de Farmácias (ANF) representa os proprietários das farmácias, contribuindo para a valorização das farmácias na comunidade ³⁵.

O INFARMED, parte integrante do Ministério da Saúde, regula e supervisiona os vários setores da farmácia (medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos, etc.), garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos ³⁶.

2.5. Sistema informático

O sistema informático usado na FSC é o Sifarma 2000. Desenvolvido com o auxílio da empresa Glintt, este programa é relevante nas várias atividades realizadas na farmácia.

Permite realizar e dar entrada de encomendas e fazer devoluções, fazer controlo de *stocks*, controlar prazos de validade, fazer impressão de etiquetas, realizar o acompanhamento do historial do utente (através da ficha de utente), e auxiliar no atendimento, pois é possível consultar toda a informação referente ao medicamento que está a ser dispensado, como a posologia, a composição quantitativa e qualitativa, indicações farmacêuticas, reações adversas, contraindicações, precauções e possíveis interações medicamentosas.

Caso seja necessário, podem colocar-se notas/indicações na ficha do utente para consulta por parte da equipa da farmácia (por exemplo: “alergia à penicilina”).

3. Informação e documentação científica

Na farmácia é necessário existirem fontes de informação sobre medicamentos, permitindo que os farmacêuticos estejam sempre atualizados e que possam esclarecer as suas dúvidas caso estas existam.

É assim obrigatório todas as farmácias disporem de uma cópia da Farmacopeia Portuguesa (em papel ou formato eletrónico), o formulário galénico português e outros documentos indicados pelo INFARMED, como por exemplo, o prontuário terapêutico, livros técnicos, meios eletrónicos, jornais profissionais, compêndios de legislação farmacêutica e acordos de dispensa de medicamentos com os serviços de saúde. Pode também ser adquirida informação exterior, através de centros de informação sobre medicamentos, das autoridades competentes ou da indústria farmacêutica ^{30,31}.

4. Aprovisionamento e armazenamento de encomendas

A gestão de encomendas é fundamental para o correto funcionamento da farmácia, pois permite um melhor controlo dos *stocks*, evitando assim eventuais ruturas.

O meu estágio em farmácia comunitária teve início na receção e armazenamento de encomendas.

4.1. Realização de encomendas

As encomendas podem ser feitas de diversas maneiras: aos fornecedores, que asseguram uma entrega rápida dos produtos; diretamente aos laboratórios; ou através de delegados (permite a aquisição de produtos a preços mais baixos, fornecendo ainda informação sobre novos produtos e campanhas).

Na FSC são realizadas quatro encomendas diárias, que vão colmatar as faltas na farmácia e repor possíveis produtos esgotados. Duas das encomendas são feitas às 12 horas e 30 minutos e as outras depois das 19 horas.

Existem ainda as encomendas instantâneas que são realizadas durante o atendimento. Podemos escolher o fornecedor e confirmar a data prevista de entrega do produto, ou perceber se o mesmo se encontra esgotado. Podem realizar-se também encomendas por uma via excecional, a via verde do medicamento, em caso de emergências. A aquisição de medicamentos só pode ser feita quando a farmácia não tem *stock* e no caso do medicamento em questão se encontrar na lista de medicamentos autorizada, constante no Anexo da Circular Informativa N.º019/CD/100.20.200³⁷.

Os armazenistas que fornecem a FSC são a Plural e a Alliance Healthcare, sendo a Plural o principal fornecedor. Produtos que sejam da responsabilidade de outros fornecedores (Avène, Johnson & Johnson, GSK, etc.), são encomendados periodicamente aos laboratórios.

4.2. Receção e conferência de encomendas

A receção de encomendas varia consoante o fornecedor. No caso do principal fornecedor, a Plural, a receção é realizada duas vezes por dia, entre as 8 horas e 30 minutos e as 9 horas, e depois novamente às 14 horas.

As encomendas vêm acondicionadas em baques (caixotes de plástico) selados com tiras de plástico ou em caixotes de cartão. No seu interior, vem a guia de remessa/fatura, com informação sobre os produtos: indicação do produto com o respetivo Código Nacional de Produto (CNP), preço de venda ao armazém (PVA), preço de venda ao público (PVP), preço de venda à farmácia (PVF) e descontos que tenham sido feitos à farmácia, o respetivo Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) aplicado e o valor total da encomenda com e sem IVA.

Os produtos que necessitem de ser armazenados a 4 °C encontram-se ainda dentro de caixas de esferovite com placas de refrigeração.

A maioria dos MSRM, para além de apresentarem o CNP, apresentam o código bidimensional *datamatrix*, um código único atribuído a cada caixa. Esse código só pode ser passado uma vez.

A receção das encomendas é feita no separador do Sifarma intitulado “Receção de encomendas”. Dá-se entrada da encomenda consoante o número que vem na fatura; se forem várias encomendas com diferentes números, agrupam-se para ser mais rápido. É necessário identificar o n.º da fatura, o valor total e o n.º de embalagens.

Os primeiros produtos a entrar no sistema são os que necessitam de refrigeração, sendo logo armazenados.

À medida que se dá entrada dos produtos estes são separados: produtos que não tenham PVP marcado (necessitam de ser etiquetados); e produtos com PVP marcado, que se separam consoante o n.º de embalagens que existe na farmácia, permitindo um controlo diário do *stock*.

Também o prazo de validade dos medicamentos é conferido, sendo comparado com o que está no sistema. Caso o *stock* desse medicamento esteja a zero e a validade do novo medicamento seja maior, altera-se a validade (coloca-se uma data com antecedência de quatro meses).

Após se dar entrada de toda a encomenda, é verificado se o n.º de embalagens e o valor total coincidem com o que vem referido na fatura. Posto isto, transferem-se as faltas novamente para o fornecedor, comunicam-se as mesmas ao Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) e imprimem-se as etiquetas dos produtos que não vêm marcados.

4.3. Armazenamento das encomendas

A zona de armazenamento é composta por gavetas onde se encontram os medicamentos por ordem alfabética (pelo nome da marca, ou pelo princípio ativo no caso dos medicamentos genéricos), estando nesta secção as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas separadas dos injetáveis, granulados, colírios, pomadas, adesivos transdérmicos e medicamentos de uso ginecológico. Nos basculantes encontram-se os xaropes, loções, pós, dispositivos médicos relativos a ostomias e diabetes, luvas, álcool e água oxigenada. Existe ainda um frigorífico que permite o armazenamento de medicamentos e dispositivos médicos que necessitem de refrigeração.

No decorrer da zona de atendimento, encontram-se os produtos de venda livre: medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos veterinários, produtos de

ortopedia e puericultura, produtos de dermocosmética, produtos de higiene íntima, suplementos alimentares, entre outros.

Ao armazenar os medicamentos, é feito o controlo do n.º de embalagens, que tem de coincidir com o *stock* apresentado no sistema informático. Esta contagem permite manter o *stock* atualizado e detetar possíveis erros mais rapidamente.

É ainda controlada a validade, colocando o produto com menor prazo de validade à frente, para que este seja o primeiro a ser vendido, diminuindo o risco de que fique fora de validade.

De modo a garantir que os medicamentos e produtos farmacêuticos têm boas condições de armazenamento, é necessário controlar a temperatura e humidade da farmácia.

Este controlo é feito com o auxílio de um termohigrómetro, que se encontra colocado no frigorífico e no armazém/zona de atendimento. Os dados são descarregados informaticamente, semanalmente no caso do frigorífico, e quinzenalmente nos outros dois casos. Estes dados são depois impressos e arquivados com a respetiva data e assinados pelo colaborador que realizou a tarefa.

4.4. Controlo dos prazos de validade

A cada dois meses é retirada do sistema uma listagem dos produtos cuja validade vai terminar passados dois meses. Estes têm de ser todos verificados e, se necessário, é preciso retificar as validades.

São enviados para o fornecedor com uma nota de devolução os produtos cuja validade termina nos próximos dois meses. No caso dos produtos de veterinária e de diabetes, estes são enviados com uma antecedência de seis meses.

4.5. Gestão de *stocks*

Cada produto apresenta um *stock* máximo e mínimo de modo a evitar excesso ou rutura do produto, sendo estes níveis controlados no Sifarma.

Nesta gestão é tido em conta o movimento dos produtos. Produtos que tenham maior saída apresentam um *stock* maior.

No caso de produtos que se saiba que existem poucas unidades no mercado, são encomendados em número superior de modo a evitar uma rutura de *stock*.

4.6. Devoluções

São vários os motivos que levam à devolução de medicamentos, nomeadamente: erros no pedido, embalagens danificadas, produtos com validade curta, ou produtos que tenham de ser retirados do mercado por indicação do INFARMED.

Estas devoluções são realizadas no Sifarma, sendo necessário preencher algumas informações: fornecedor para o qual se quer devolver o produto, o produto a ser devolvido e a quantidade, o motivo e a origem (n.º da fatura), podendo ainda ser adicionada uma nota adicional caso o motivo não seja claro.

Preenchidos estes campos, é emitida a nota de devolução em triplicado. A original e o duplicado são entregues juntamente com o produto. O triplicado é assinado pela pessoa que recolhe o produto, e arquivado na farmácia.

Caso o fornecedor não aceite a devolução, o produto é devolvido à farmácia.

A regularização das devoluções pode ser feita em nota de crédito ou por troca direta pelo mesmo produto. Esta também se realiza no sistema informático, e é necessário verificar qual a guia do produto que vamos regularizar, bem como os produtos a ser regularizados e a quantidade, e o valor da regularização e do respetivo IVA. A pessoa que realiza a regularização fica responsável por assinalar os produtos que foram regularizados.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Segundo a alínea 1 do Artigo 10º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral”. Deve, por isso, sempre que seja possível, adaptar a linguagem ao utente que está a atender. É fundamental que o utente sinta que pode confiar no farmacêutico, pois assim passa a aceitar melhor os seus conselhos e a fidelizar-se na farmácia ³⁴.

O farmacêutico deve certificar-se que o utente sabe como realizar as diferentes terapêuticas (posologia, modo de administração, horário da medicação, conservação) e, caso seja necessário, reforçar estas informações, oralmente e por escrito. Deve também aconselhar medidas não farmacológicas que possam ajudar o utente a reduzir a toma de alguns medicamentos, e referir que se precisar de controlar determinados parâmetros bioquímicos (tais como a glicose, o colesterol, a tensão arterial, etc.) que se pode dirigir à farmácia.

6. Dispensa de medicamentos

Na farmácia comunitária realiza-se a dispensa de MSRM e de MNSRM. Em ambos os casos é dever do farmacêutico aconselhar o utente quanto à sua utilização.

Deve ter-se sempre em atenção se o utente sabe como tomar e armazenar os medicamentos, se não está a tomar medicamentos que interajam entre si ou se não está a tomar medicamentos semelhantes para a mesma patologia.

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos consideram-se sujeitos a receita médica, nos casos em que:

- a. “Constituem um risco para a saúde do doente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b. Possam constituir um risco para a saúde, quando utilizados com frequência e em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c. Contêm substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d. Sejam administrados por via parentérica” ³⁸.

Estes medicamentos dividem-se ainda em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita, reservada a meios especializados ³⁸.

Os MSRM renovável são os medicamentos utilizados em doenças crónicas ou tratamentos de longo prazo, e que por isso podem ser adquiridos sem recurso a uma nova receita médica ³⁸.

Os MSRM especial são assim classificados caso cumpram uma das seguintes condições:

- a. Contenham um estupefaciente ou psicotrópico;
- b. Possam levar ao abuso da medicação, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- c. Contenham uma substância que seja necessário ter um controlo mais apertado ³⁸.

Pertencem aos MSRM restrita aqueles cuja utilização está destinada a meios especializados, nomeadamente aqueles que cumpram uma das condições:

- a. “Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;
- b. Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;
- c. Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento”³⁸.

6.2. Validação das receitas médicas

Ao proceder à dispensa do medicamento que o médico prescreveu, o farmacêutico deve informar o utente que existem medicamentos na farmácia com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem, mas com o preço mais baixo. O utente pode optar pelo medicamento que preferir, exceto nos casos em que não existam medicamentos genéricos ou quando o médico prescritor impede essa troca (medicamentos de margem estreita, casos de intolerância ou Reação Adversa Medicamentosa (RAM) associada a uma marca ou em casos de tratamentos com duração superior a 28 dias)³⁸.

Segundo a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho³⁹, para que uma receita eletrónica seja considerada válida, tem de incluir:

- a. “Número da receita;
- b. Local de prescrição ou respetivo código;
- c. Identificação do médico prescritor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- d. Nome e número de utente;
- e. Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;
- f. Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos.”

No caso da receita ser materializada, tem ainda de apresentar:

- a. “Denominação comum internacional da substância ativa;
- b. Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- c. Se aplicável, denominação comercial do medicamento;

- d. Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- e. Data de prescrição;
- f. Assinatura autógrafa do prescriptor”³⁹.

Nas receitas materializadas e manuais, após a dispensa de medicamentos é necessário imprimir no verso a informação sobre os medicamentos dispensados, os planos de participação e os valores associados. Deve ainda ser assinada pelo utente e pelo farmacêutico, que também tem de a carimbar e datar.

Para que um médico possa prescrever uma receita manualmente, tem de apresentar uma das exceções presentes na Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho³⁹:

- a. “Falência do sistema informático;
- b. Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- c. Prescrição ao domicílio;
- d. Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.”

As receitas manuais podem conter até quatro medicamentos diferentes, e cada um pode ter o máximo de duas embalagens, sendo quatro o total máximo de embalagens por receita e a sua validade trinta dias. A receita tem de ser levantada na totalidade numa só vez, e fica guardada na farmácia. No caso do utente não querer levar os medicamentos todos, não os poderá levantar mais tarde, ficando a receita logo na farmácia.

Estas têm ainda de incluir a vinheta identificativa do médico, local de prescrição, identificação da especialidade médica, a exceção que permite ao médico prescrever manualmente, não estar rasurada (no caso do médico realizar alguma alteração, tem de assinar ao lado) e ser o modelo mais recente (apresentar o símbolo relativo aos 40 anos do Serviço Nacional de Saúde (SNS)).

As receitas eletrónicas desmaterializadas podem conter diferentes quantidades de medicamentos consoante o fim a que se destinam. Cada linha da prescrição só pode conter um medicamento, variando o máximo de embalagens: duas embalagens para tratamentos de curta ou média duração com uma validade de 60 dias seguidos ou seis embalagens para tratamentos de longa duração com uma validade de seis meses. Caso os medicamentos se encontrem em embalagem unitária, podem ser prescritas quatro embalagens, ou até doze, se for um tratamento de longa duração⁴⁰⁻⁴².

O médico prescriptor pode efetuar prescrições com um n.º superior de embalagens, com uma validade de 12 meses, caso apresente uma justificação no processo do utente.

6.2.1. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

É necessária uma receita médica especial para que se possa proceder à dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP) ³⁸. Os medicamentos que fazem parte destas classes constam no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.

Ao introduzir a receita no Sifarma, aparece automaticamente a indicação de “PSI”, e para terminar a venda é necessário introduzir os dados (nome, morada, n.º do cartão de cidadão e validade, data de nascimento e idade) do utente e do adquirente. Após o pagamento, é emitido um talão com a informação dos mesmos, médico prescriptor, identificação e quantidade do medicamento dispensado, identificação da farmácia, da prescrição e a data de dispensa ³⁹. Este mesmo talão é assinado pelo adquirente e arquivado na farmácia.

6.2.2. Gestão de psicotrópicos e benzodiazepinas

Os MEP são das substâncias mais controladas pelo INFARMED, e como tal é necessário enviar periodicamente a informação sobre as entradas e saídas dos mesmos, bem como a informação do utente e adquirente recolhida no ato da dispensa. No caso dos psicotrópicos, essa informação é enviada ao INFARMED mensalmente, e no caso das benzodiazepinas só é enviada no final do ano.

Estes registos são arquivados em suporte de papel na farmácia, durante os 3 anos seguintes.

6.2.3. Regimes de participação

A principal entidade que comparticipa os medicamentos é o Estado pelo SNS, mediante apresentação de uma receita médica válida ⁴³. A comparticipação dos MSRM é feita no ato da compra, não sendo necessário ao utente pagar essa parte.

A comparticipação feita pelo Estado tem em conta o PVP dos medicamentos, podendo esta ser de 100%, 90%, 69%, 37% ou 15% ⁴⁴.

Existem ainda outros planos que podem ser aplicados nas receitas e têm de estar referidos, como é o caso dos pensionistas dos lanifícios (a receita tem de ter a referência à Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro), onde a comparticipação é de 100%.

Nas receitas eletrónicas o plano é aplicado automaticamente. No caso das receitas serem manuais ou materializadas, os planos de comparticipação têm de ser introduzidos pelo farmacêutico.

Para além da comparticipação do SNS, podem ser aplicados planos complementares, sendo que nesses casos a comparticipação é feita por outras entidades, como é o caso dos CTT, do SAMS ou mesmo de certas seguradoras.

6.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica e Automedicação

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, são considerados MNSRM todos os medicamentos que não cumpram os critérios de MSRM ³⁸.

São medicamentos que podem ser dispensados sem recurso a uma receita por parte do médico, em farmácias e em locais de venda de MNSRM. Estes medicamentos são muitas vezes utilizados para automedicação.

Segundo o Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, define-se automedicação como a “utilização de 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” ⁴⁵. Estão incluídos nesta categoria xaropes e pastilhas para a tosse, multivitamínicos, entre outros.

Quando necessita de um MNSRM, o utente recorre ao aconselhamento do farmacêutico, que deve ter o conhecimento necessário para o ajudar. O farmacêutico deve ter em conta os sinais e sintomas que o utente refere, patologias que tenha, e se for necessário deve encaminhá-lo ao médico.

6.4. Venda suspensa

É realizada uma venda suspensa nos casos em que o utente não tem receita médica válida (já passou a data de validade ou já não tem medicamentos na receita), mas na farmácia já se tem conhecimento da medicação do utente (como é o caso dos doentes crónicos).

A venda é sempre feita com o compromisso do utente trazer a receita quando for à próxima consulta.

No caso dos utentes que tenham crédito na farmácia, faz-se uma venda suspensa a crédito, e quando o utente tiver a receita médica paga o medicamento. Caso não tenha crédito, paga o medicamento na totalidade, e quando tiver receita é-lhe devolvido o valor correspondente à comparticipação.

7. Preparação de medicamentos

7.1. Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” ⁴⁶.

O farmacêutico pode reger-se por uma receita médica (destinado a um doente específico) e nesse caso é uma fórmula magistral. Para realizar um preparado oficial, baseia-se na farmacopeia ou formulário galénico ⁴⁶.

A preparação de medicamentos manipulados só pode ser realizada pelo DT, por um farmacêutico substituto, ou sob supervisão dos mesmos.

As regras de higiene têm de ser cumpridas, assim como as regras referentes ao espaço físico e ao material utilizado ⁴⁷.

7.1.1. Preço de venda ao público e participação

O PVP é calculado tendo por base a fórmula presente na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho: (valor dos honorários + valor das matérias-primas + valor dos materiais de embalagem) x 1,3, adicionando no final o preço do IVA à taxa em vigor ⁴⁸.

O cálculo dos honorários tem por base um fator F, atualizado todos os anos pelo Instituto Nacional de Estatística. Em 2020, esse valor era de 5,05. O fator F vai ser por sua vez multiplicado por um outro fator, que varia consoante a forma farmacêutica preparada e a quantidade final.

O valor das matérias-primas tem em conta a quantidade adquirida e o respetivo preço de aquisição (sem IVA). Este é depois multiplicado por um fator multiplicativo que varia consoante a quantidade utilizada.

O valor dos materiais de embalagem é obtido multiplicando o preço de aquisição (sem IVA) por 1,2 ⁴⁸.

Os medicamentos manipulados comparticipados constam no Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro, sendo a comparticipação de 30%. Para que esta possa ser feita, o médico prescriptor tem de indicar na receita o respetivo código associado ⁴⁹.

7.1.2. Manipulados preparados

Durante o meu estágio na FSC, realizei a preparação de uma fórmula magistral de uma pomada propriamente dita, com clobetasol pomada (60 g), ácido salicílico (3 g) e vaselina sólida (qbp 120 g).

Para tal, utilizei a técnica de manipulação correspondente (TMO4) presente na farmácia e de acordo com o Formulário Galénico Português, validada pelo INFARMED ⁵⁰. Simultaneamente, procedi ao preenchimento da ficha de preparação, calculando a quantidade de matérias-primas necessárias, o prazo de utilização e condições de conservação. Foram também realizados os ensaios de verificação para aprovar ou rejeitar o manipulado. De seguida, calculei o valor do PVP ⁴⁸.

O lote do medicamento é atribuído consoante o ano e o número de manipulados realizados anteriormente, e neste caso foi 12/20. Também é necessário fazer e colocar um rótulo, bem como algumas indicações importantes para o utente, colocadas num folheto informativo.

No ato da dispensa, é importante referir o modo de utilização, as condições de armazenamento e o prazo de validade do medicamento.

A ficha de preparação do manipulado, o rótulo e a informação adicional cedida encontram-se em anexo (Anexo II).

7.2. Preparações extemporâneas

São consideradas preparações extemporâneas aquelas que são preparadas no ato da dispensa. Atualmente, a maioria das preparações dispensadas são antibióticos para crianças.

Cada preparação traz as indicações de como tem de ser preparada. No caso da Suspensão Oral de Amoxicilina com Ácido Clavulânico (reconstituição que realizei durante o meu estágio), é necessário agitar o frasco com o pó para que este se solte das paredes.

De seguida, e tendo em conta a linha presente no frasco que indica até onde se tem de perfazer com água destilada, coloca-se metade da água destilada necessária e agita-se. Por último, perfaz-se até à linha, e agita-se.

Ao dispensar a preparação, é importante referir que a mesma tem de ser conservada no frigorífico e que tem de ser agitada antes de tomar.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Segundo o artigo 33º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto ³⁰, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias podem dispensar, para além de medicamentos de uso humano, os seguintes produtos:

- “Medicamentos e produtos veterinários;
- Medicamentos e produtos homeopáticos;
- Produtos naturais;
- Dispositivos médicos;
- Suplementos alimentares e produtos de alimentação especial;
- Produtos fitofarmacêuticos;
- Produtos cosméticos e de higiene corporal;
- Artigos de puericultura;
- Produtos de conforto” ³⁰.

8.1. Medicamentos de Uso Veterinário

Contrariamente aos medicamentos de uso humano, os medicamentos e produtos veterinários são regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Tendo por base o Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, entende-se como medicamento veterinário “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” ⁵¹.

Ao longo do meu estágio, dispensei vários desparasitantes internos (na forma de comprimidos a ser administrados consoante o peso do animal) e externos, como coleiras.

8.2. Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”⁵².

Estes são regulados pelo INFARMED, não podendo afirmar que contêm propriedades curativas ou terapêuticas⁵².

Encontram-se à disposição do utente na FSC produtos capilares (anticaspa, antiparasitários, antiqueda, etc.), produtos de higiene íntima (produtos de lavagem, cremes, toalhetas) e cremes de corpo e de cara.

Na FSC existem cremes de várias marcas, como a Avène®, Vichy®, Cerave®, La Roche Posay®, Babe®, entre outros. Estes têm diversas gamas: antienvhecimento, antirrugas, anti-acneicos e hidratantes, podendo ser para peles atópicas ou sensíveis, e secas ou oleosas, sendo que a maioria já apresenta proteção solar.

8.3. Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, é considerado um dispositivo médico “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, (...), cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos com diversos fins”⁵³.

Estão disponíveis na FSC sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos, meias e joelheiras elásticas para fins médicos, canadianas, compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, termómetros, medidores de tensão, luvas cirúrgicas, preservativos masculinos, testes de gravidez, equipamento para medição de glicémia, frascos para colheita de urina ou expectoração, etc.

8.4. Medicamentos e Produtos homeopáticos

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, considera-se medicamento homeopático um “medicamento obtido 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 Estado Membro, e que pode conter vários princípios”³⁸.

Durante o meu estágio na FSC pude dispensar Oscillococcinum[®], utilizado para reforçar as defesas, evitando estados gripais.

8.5. Produtos dietéticos de alimentação especial e infantil

Os produtos dietéticos são utilizados como suplemento ou substituição de uma dieta normal por pessoas com dificuldades a ingerir, digerir, absorver e/ou metabolizar alimentos comuns, necessitando assim de repor nutrientes essenciais⁵⁴.

Estão disponíveis na FSC Electrolit[®], Fortimel[®], entre outros.

Os produtos dietéticos infantis são muitas vezes procurados pelos pais, pois nem sempre o leite materno colmata as necessidades do bebé. Recorrem, por isso, a leites e boiões de comida sólida.

8.6. Suplementos alimentares e Produtos fitoterápicos

Os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios, e utilizados como complemento de uma alimentação equilibrada. Estes contêm uma variedade de nutrientes, como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais e várias plantas, sendo a sua atividade regulada pela DGAV^{55,56}.

A quantidade de nutrientes presente varia consoante a marca e o seu propósito, variando também a sua forma farmacêutica (comprimidos, xaropes, gomas, comprimidos efervescentes, entre outras).

Durante o meu estágio, os suplementos mais procurados foram aqueles que contêm maioritariamente vitamina C (Redoxon[®], Vitacê[®], Ekicê[®], C tecnilor[®]), pois auxiliam na proteção do sistema imunitário, prevenindo gripes e constipações.

Os produtos fitoterápicos são produtos cuja ação é derivada das plantas, contribuindo para a melhoria de inúmeros distúrbios: infecções urinárias, dificuldade em adormecer, *stress*, entre outros, sendo comercializadas na FSC marcas como a Aquileia® e a Arkocápsulas®.

9. Farmacovigilância

A Farmacovigilância permite detetar, avaliar e compreender se existe algum problema de segurança relacionado com os medicamentos, tornando-os assim mais seguros para o utente.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância, responsabilidade do INFARMED, foi criado em 1992, sendo atualmente constituído por nove Unidades Regionais de Farmacovigilância, localizadas em diferentes cidades: Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada e Funchal. Cada Unidade Regional é responsável pela sua área geográfica, incentivando as pessoas a notificarem RAMs e avaliando essas mesmas notificações ⁵⁷.

A notificação de uma RAM deve ser feita o mais depressa possível após a suspeita. A notificação pode ser feita por qualquer pessoa, desde profissionais de saúde até ao utente que sofreu a reação.

Para notificar uma RAM, basta aceder ao Portal de Notificação de Reações Adversas, no site do INFARMED ⁵⁷.

10. Outros serviços de saúde prestados na Farmácia

São Cosme

Para além da cedência de medicamentos e do aconselhamento farmacoterapêutico, são ainda realizados outros serviços cruciais para os utentes na FSC.

10.1. Medição do colesterol e glicémia

O colesterol está presente no nosso organismo, podendo ser produzido pelo mesmo ou então pela metabolização dos alimentos que ingerimos. O colesterol elevado é um fator de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Valores acima de 190 mg/dL são considerados elevados ⁵⁸. A medição é realizada por capilaridade e o resultado é obtido passados uns minutos.

A medição da glicémia é realizada para determinar a quantidade de glicose no sangue. Os seus valores normais variam: em jejum, devem encontrar-se entre 70 e 100 mg/dL; e no período pós-prandial (duas horas após a refeição), devem ser inferiores a 140 mg/dL. Realiza-se uma picada no dedo, e o resultado é obtido instantaneamente ⁵⁹.

Na FSC são realizadas medições de ambos os parâmetros. Quando se encontram elevados, questiona-se o utente quanto à sua alimentação, medicação e estilo de vida, e aconselha-se que consulte um médico caso os valores continuem alterados.

10.2. Determinação de parâmetros antropométricos e de pressão arterial

A determinação do peso, altura, IMC e pressão arterial é realizada por uma única máquina que se encontra à entrada da farmácia. No final da medição, é emitido um papel com os registos.

O IMC relaciona o peso e a altura, e permite saber se a pessoa tem excesso de peso ou magreza extrema. Nos adultos (com idade compreendida entre os 20 e 65 anos), valores entre 18,5 e 24,9 são considerados normais. Abaixo de 18,5 é considerado baixo peso, e acima de 25 excesso de peso, considerando-se obesidade a partir de 30 ⁶⁰.

Quanto à pressão arterial, esta é considerada alta quando a pressão arterial sistólica se encontra acima de 140 mmHg e a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. Para ser considerada hipertensão, o utente tem de ter duas medições com valores elevados em dias distintos ⁶¹.

10.3. Administração de vacinas e injetáveis

Um dos serviços prestados pelos farmacêuticos é administração de vacinas que não estejam incluídas no Plano Nacional de Vacinação ⁶².

Na FSC a sua administração está a cargo do DT, o Dr. Carlos Tavares, e da Dr.^a Ana Rita, devidamente certificados e reconhecidos pela Ordem dos Farmacêuticos.

Segundo a Deliberação n.º 139/CD/2010, mais tarde alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, a farmácia deve possuir equipamento específico para a sua administração: marquesa ou cadeira reclinável; armário ou outra estrutura adequada à arrumação do material a utilizar no processo de vacinação; superfície de trabalho que permita a manipulação para preparação da vacina; contentores para resíduos adequados à recolha de

material perfurante e cortante e à recolha de material contaminado; contentor com tampa e pedal para lixo comum; e desinfetante de mãos, desinfetante de superfície, álcool a 70°, compressas, luvas e pensos rápidos. É também necessário ter o material necessário caso ocorra uma reação anafilática (caneta de adrenalina) ^{63,64}.

Durante o meu estágio pude observar a administração da vacina da gripe (Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra®) e proceder ao registo dos dados dos utentes. Antes da administração da vacina, procedeu-se ao seu registo no Sifarma clínico, onde era necessário preencher possíveis alergias dos utentes e informações sobre a vacina (n.º do lote, n.º do registo da vacina, etc.), sendo este assinado pelo utente (Anexo III). Foi ainda medida a temperatura do utente, e caso estivesse alta a vacina não era administrada.

10.4. Programa de troca de seringas

O programa surgiu em outubro de 1993, e os seus utilizadores recorrem cada vez mais ao mesmo, uma vez que é gratuito.

Tem como finalidade a diminuição do uso da mesma seringa por várias pessoas e consequentemente a diminuição dos riscos associados, como a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites B e C ^{65,66}.

O *kit* contém: 2 seringas, 2 toalhetes, 2 ampolas de água bidestilada, 2 carteiras com ácido cítrico, 2 filtros, 2 recipientes e 1 preservativo, e é entregue em troca de duas seringas usadas. Estas são colocadas no contentor pela pessoa que as está a entregar, uma de cada vez, estando a abertura do contentor a cargo do profissional da farmácia ⁶⁷.

Deve ainda ser reforçada a importância de não partilhar nenhum tipo de material, e disponibilizar informação adicional sobre tratamento de desintoxicação, caso a pessoa em questão esteja interessada.

10.5. VALORMED – Medicamentos fora de uso

Surgiu a 25 de outubro de 1999 com o objetivo de recolher resíduos de embalagens e/ou medicamentos que os utentes já não utilizem ou que já estejam fora de prazo. Estes são depois recolhidos pelo fornecedor designado pela farmácia, neste caso a Plural, quando atingem o limite da sua capacidade (são selados, registados para serem recolhidos pelo fornecedor e assinados pelo farmacêutico). São depois incinerados ou reciclados, preservando o ambiente ⁶⁸.

Na FSC o contentor está colocado na área de atendimento, à vista dos utentes, para que os mesmos o consigam identificar.

11. Cartão Saúde

A FSC conta com o Cartão Saúde, também conhecido como o Cartão das Farmácias Portuguesas.

Este permite acumular pontos nas idas à farmácia, podendo os mesmos ser trocados por vales a descontar na farmácia, por produtos de marcas aderentes ou por serviços (constantes na revista “Troque os seus pontos Saúde”).

Este novo cartão permite a criação de uma conta família, onde todos os membros podem acumular pontos. Nestes casos, é necessário nomear um chefe de família, e os restantes membros podem aderir na farmácia ou no site das farmácias portuguesas ⁶⁹.

12. Conferência do receituário e Faturação

As receitas são separadas consoante o organismo e agrupadas em lotes, sendo que cada lote é constituído no máximo por trinta receitas. As receitas manuais são numeradas automaticamente após cada venda.

Para que se possa proceder à faturação e aceder aos documentos relacionados, recorre-se ao Sifarma.

No final de cada mês, as receitas são todas conferidas para garantir que não contêm erros, e para cada lote é impresso um verbete. Para cada organismo é impresso a “Relação Resumo de Lotes”, onde se juntam os vários lotes pertencentes ao mesmo organismo. É ainda impressa a fatura. Estes documentos são todos assinados, datados e carimbados pelo farmacêutico.

Após fazer o mesmo para todos os organismos referentes ao SNS, os documentos são enviados para o Centro de Conferência de Faturas, na Maia. Se tudo estiver em concordância, o Estado comparticipa a farmácia. Caso seja detetado algum erro, o documento é devolvido à farmácia para que possa ser corrigido.

No caso das receitas comparticipadas por outras entidades, realiza-se o mesmo processo, mas é tudo enviado para a ANF.

Durante o meu estágio na FSC, pude auxiliar na realização da faturação do mês de setembro.

13. COVID-19

A pandemia de COVID-19 veio afetar a vida de todas as pessoas. Estando o farmacêutico tão próximo das pessoas, deve esclarecer qualquer dúvida que lhe coloquem, fornecendo toda a informação que considere pertinente.

13.1. Definição da doença e sintomas

A COVID-19 é a doença provocada pelo vírus SARS-COV-2, responsável por causar uma infecção respiratória grave como a pneumonia. Este vírus foi identificado pela primeira vez no ser humano no final de 2019, na China, disseminando-se rapidamente para o resto do mundo.

Os sintomas mais frequentes são: febre, aparecimento de tosse ou agravamento do padrão habitual, dores de cabeça ou dores musculares, dificuldade respiratória, e perda total ou parcial do olfato e/ou do paladar.

Em casos mais graves, pode levar a pneumonia grave com insuficiência respiratória aguda, falência renal e de outros órgãos, e morte ⁷⁰.

13.2. Medidas a serem tomadas em casos suspeitos

Caso haja um caso suspeito, deve acompanhar-se o utente ao gabinete de atendimento para que este fique em isolamento, disponibilizar uma máscara cirúrgica e solução para desinfecção das mãos, e ligar de imediato para a linha SNS 24. O utente deve ter acesso a água e comida, bem como à casa de banho. O número de elementos da farmácia a contactar com o utente deve ser o mínimo possível ⁷¹.

Se o caso suspeito for um membro da equipa da farmácia, o procedimento a adotar é igual, sendo que todos os funcionários que tiveram contacto com essa pessoa têm de cumprir o período de isolamento de 14 dias.

13.3. Alteração do espaço físico

O espaço físico da farmácia teve de ser adaptado face à pandemia, passando a proteger tanto a equipa da farmácia como as pessoas que a frequentem. Estas alterações são referidas ao

longo do relatório de estágio, incluindo a instalação de acrílicos nos balcões de atendimento e a disponibilização de solução alcoólica desinfetante.

14. Conclusão

Ao longo destes meses de estágio, foi possível perceber a dinâmica e o funcionamento de uma farmácia, desde o processo de receção das encomendas à dispensa de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, bem como o atendimento ao público.

Tive ainda a oportunidade de assistir ao processo de vacinação contra a gripe, num ano atípico devido à pandemia, com algumas dificuldades causadas pelos *stocks* reduzidos. Tendo em conta a época pandémica, verificou-se que cada vez mais as pessoas recorrem às farmácias para serem vacinadas, reforçando a confiança que têm no trabalho do farmacêutico.

A situação pandémica que vivemos fez com que estes meses fossem um desafio ainda maior, pois o farmacêutico está muito próximo do utente, e durante esta pandemia teve de se criar um afastamento sem que as pessoas perdessem a confiança e o carinho no mesmo.

Achei particularmente desafiante o aconselhamento farmacêutico, pois é uma parte fundamental do atendimento ao público, e contribui para que as pessoas tirem maior partido dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. Pude assim melhorar as minhas capacidades de interação com os utentes, e aprender mais sobre a área.

Com o auxílio da equipa da Farmácia São Cosme, que me ajudou sempre e ensinou a importância do papel do farmacêutico, pude pôr em prática e complementar os conhecimentos que adquiri ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo este estágio fundamental para o término do mesmo.

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O farmacêutico hospitalar é responsável pelas diversas atividades farmacêuticas realizadas no hospital, quer nos Serviços Farmacêuticos (SF) como nos Serviços Clínicos. Para além de ceder a medicação para os doentes que se encontram internados, também a cede aos doentes que a levantam em ambulatório.

Assegura ainda a terapêutica medicamentosa aos doentes e esclarece eventuais dúvidas, que podem ser colocadas por profissionais de saúde ou pelos próprios doentes. Para além dos medicamentos já disponíveis no mercado, os farmacêuticos hospitalares também fazem parte de ensaios clínicos, auxiliando o médico responsável e o laboratório sempre que necessário ⁷².

O farmacêutico integra uma equipa multidisciplinar, que permite um melhor acompanhamento do doente e diminui os erros associados à medicação.

Este relatório retrata assim as atividades realizadas durante o meu estágio curricular, com a duração de 8 semanas (de 4 de dezembro de 2020 a 22 de janeiro de 2021) nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), na Covilhã, tendo como orientadora a Dr.^a Maria Olímpia Fonseca, Diretora dos Serviços Farmacêuticos.

2. Gestão e logística

2.1. Seleção e aquisição de medicamentos

A seleção dos medicamentos a serem utilizados no CHUCB está a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

A CFT decide quais os medicamentos que vão fazer parte do Guia Terapêutico do hospital, e que estão disponíveis para prescrição. Este é atualizado anualmente e os pedidos de introdução ou exclusão de medicamentos só podem ser feitos pelos médicos. No caso de dispositivos médicos (por exemplo material de penso), podem ser outros profissionais de saúde, com o conhecimento do respetivo diretor de serviço, a fazer o pedido. Estes têm de

enviar o impresso de “introdução/exclusão de fármacos no Guia Terapêutico do CHUCB” à CFT que analisa o pedido e decide se o medicamento é aprovado para uso geral, se é utilizado com restrições ou se recusa o pedido.

No caso de ser aprovado, há uma atualização do Guia Terapêutico, passando a estar disponível para ser prescrito. Caso os medicamentos não estejam autorizados, mas sejam necessários para satisfazer necessidades pontuais urgentes, podem ser adquiridos para esse fim, mas não vão ser incluídos no mesmo ⁷³.

O farmacêutico para elaborar o pedido de compra, seleciona os medicamentos e os outros produtos farmacêuticos que quer adquirir, faz uma análise dos consumos diários e mensais para saber se é necessário alterar a quantidade a encomendar e realiza a encomenda.

A encomenda pode ser feita a empresas que tenham contrato com o hospital (contrato resultante de um procedimento prévio, seja por concurso centralizado, pré-qualificação de fornecedores pela SPMS ou concurso limitado feito pelo hospital), por compra direta aos fornecedores e nos casos mais urgentes, recorre-se a farmácias na proximidade do hospital.

O serviço de logística hospitalar vai analisar o pedido de compra, emite a nota de encomenda que é enviada ao fornecedor e que permite a monitorização da encomenda ⁷⁴.

2.2. Receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

A área de receção de medicamentos e produtos farmacêuticos localiza-se num dos extremos dos SF que tem ligação para o exterior.

Antes de se dirigir aos SF com as encomendas e as guias de receção, um funcionário do serviço de logística hospitalar faz a receção prévia na aplicação informática. Já nos SF e juntamente com um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), procedem à conferência quantitativa e qualitativa dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos. A receção é feita uma vez por dia, por norma na parte da tarde.

Os artigos que necessitem de ser armazenados no frio, permanecem numa câmara frigorífica até serem conferidos.

As guias de receção vêm em duplicado e permitem fazer uma conferência quantitativa e qualitativa dos produtos farmacêuticos. Compara-se o produto que vem referido na guia com o que foi enviado para os SF, conferindo o lote, prazo de validade, quantidade e a integridade das embalagens. Caso as embalagens estejam danificadas, estas devem ser recusadas.

Produtos farmacêuticos como hemoderivados, interferões e matérias-primas têm de trazer um boletim de análise e a ficha de dados de segurança ⁷⁵.

No caso dos medicamentos citotóxicos, a sua receção é feita separadamente dos outros medicamentos para que as suas caixas possam ser inspecionadas para possíveis derrames ou quebras. A área de receção de encomendas está equipada com um *kit* de derrames de citotóxicos caso seja necessário.

2.3. Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos é feito segundo o princípio de “*first expire-first out*” (FEFO). Este é realizado por um assistente operacional, com exceção dos MEP que são armazenados por um TSDT ⁷⁶.

No caso dos medicamentos que não se encontrem rotulados e que seja necessário fazê-lo (medicamentos dispensados em Distribuição Diária de Medicamentos em Dose Individual Unitária (DIDDU) e em ambulatório para acertar o número de comprimidos a ser dispensado), procede-se à sua rotulagem, colocando o nome do princípio ativo, dosagem, validade e lote. Os comprimidos e cápsulas dispensadas pelo sistema automático de reembalagem (FDS) não necessitam de ser rotulados.

Os medicamentos estão divididos por setores/prateleiras, por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI). A maioria do armazém central (armazém 10) é composta por prateleiras com artigos de uso geral e por grupos mais específicos, como antibióticos, anestésicos, anticoncepcionais, etc. . Os citotóxicos são colocados numa prateleira separada das outras, bem como os produtos utilizados para alimentação entérica e parentérica. Os MEP e as benzodiazepinas também se encontram no armazém 10, mas são armazenadas num cofre.

No caso dos produtos termolábeis não se encontram no espaço físico do armazém 10, mas sim numa das câmaras frigoríficas disponíveis nos SF.

As matérias-primas bem como os seus certificados de análise são guardados no laboratório.

Os Injetáveis de grande volume e desinfetantes encontram-se num armazém à parte, o armazém 120. Os inflamáveis necessitam de um armazenamento próprio.

2.3.1. Controlo de *stocks*

É realizado semanalmente nos vários armazéns dos SF, comparando o *stock* físico com o *stock* informático.

Nos casos do armazém 10 e do 12 (incluindo o Kardex e o FDS), por serem os que contêm mais produtos, a contagem é feita tendo em conta a classificação ABC (realiza-se primeiro a contagem dos produtos que se encontram em maior número), de terça-feira a quinta-feira.

Durante a sexta-feira, efetua-se a contagem no armazém 10 de pomadas, material de penso, soro, entre outros.

No caso do armazém 11 (armazém do polo de ambulatório do hospital do Fundão), o *stock* é proveniente do armazém 10, mediante pedido do farmacêutico responsável por esse armazém. Aquando da sua chegada, é feito o controlo de quantidade e qualidade dos medicamentos.

2.3.2. Controlo de validades

Todos os meses é impressa uma lista referente a cada setor com todos os produtos cuja validade expira dentro de 4 meses. São apontados os produtos e a respetiva quantidade na lista para ser arquivada no armazém 10. Estes produtos são identificados com um autocolante de “Validade Reduzida”. Esta lista é ainda enviada ao serviço de aprovisionamento que é responsável por contactar com os laboratórios, tentando que os mesmos aceitem a troca ou uma nota de crédito dos produtos.

Estes produtos podem ser direcionados para outros serviços que os utilizem mais, evitando assim que a validade expire e que se perca o dinheiro referente aos mesmos (no caso dos laboratórios não aceitarem trocas) ⁷⁷.

No final do mês os produtos com prazo de validade expirado são retirados dos serviços clínicos ou do armazém dos SF onde se encontravam, e transferidos para o armazém 18 para serem destruídos.

2.3.3. Recolha de lotes

O pedido de recolha de lotes de medicamentos pode ser feito pelo INFARMED, pelos produtores ou distribuidores. Este é encaminhado para o farmacêutico responsável pela logística que é responsável por verificar informaticamente se o lote em questão deu entrada nos SF ⁷⁸.

Caso o lote exista nos SF, é necessário localizá-lo para que este possa ser recolhido. São informados todos os responsáveis por cada armazém para que verifiquem as quantidades existentes e as transfiram para o armazém 10. Também é necessário verificar se o referido lote se encontra nalgum dos serviços do CHUCB e proceder à sua transferência para o armazém 10.

Quando todos os medicamentos desse lote estiverem no armazém 10, o TSDT responsável pela logística, elabora uma lista com as quantidades existentes desse lote, e comunica ao farmacêutico. Este é responsável por contactar o serviço de aprovisionamento para se efetuar a devolução e a forma de compensação (emissão de nota de crédito ou substituição pelo mesmo produto) por parte do laboratório distribuidor.

No caso de ser necessário repor o *stock* desse medicamento, o farmacêutico realiza um pedido de compra urgente.

3. Distribuição

Nos SF a distribuição é feita a partir de uma requisição eletrónica ao armazém 10, tendo em conta o sistema tradicional ou clássico, reposição por *stocks* nivelados (carregamento e/ou troca de carros), reposição utilizando o sistema semiautomático Pyxis™, distribuição em dose unitária e distribuição em ambulatório ⁷⁶.

3.1. Sistema de distribuição tradicional

Neste sistema começa por se estabelecer a composição fixa de cada serviço (ou armazém periférico dos SF) e as suas quantidades. Esta decisão é tomada entre o farmacêutico responsável pela distribuição, o diretor do respetivo serviço e o enfermeiro chefe (no caso dos armazéns periféricos, a decisão é tomada entre os farmacêuticos responsáveis pela distribuição e pelo respetivo armazém).

Ao definir os medicamentos e outros produtos farmacêuticos em cada serviço/armazém, passa a ser possível geral uma requisição eletrónica ao armazém 10 sempre que é preciso algum produto. Esta requisição pode ser feita pelos enfermeiros, TSDT ou farmacêuticos ⁷⁶.

No caso dos injetáveis de grande volume, desinfetantes e inflamáveis, o pedido é feito ao armazém 120. Os pedidos são fornecidos através da leitura ótica com o PDA, efetuando-se a saída automática dos produtos.

3.2. Sistema de reposição por *stocks* nivelados

A reposição é feita por carregamento e/ou troca de “carros”. É atribuído um carro de armazenamento de medicamentos a cada serviço. Este permite a reposição dos níveis e que os medicamentos estejam sempre disponíveis quando são precisos.

A composição fixa do carro é estabelecida entre a farmácia e o respetivo serviço. Após serem carregados por um TSDT, o consumo é imputado ao respetivo serviço ⁷⁶.

A reposição ou troca dos carros tem dias estabelecidos, variando consoante o serviço clínico. No caso dos serviços que só tenham um “carro”, este é deixado na farmácia pelo assistente operacional, repostado e entregue no mesmo dia.

3.3. Sistema de distribuição semiautomático Pyxis™

O Pyxis™ é uma estação semiautomática que facilita a entrega de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

Esta estação encontra-se em quatro serviços clínicos: Urgência Geral, Urgência Pediátrica, UCAD e Bloco Operatório, estando definido um *stock* máximo e mínimo de cada produto.

O enfermeiro pode retirar a medicação do Pyxis™ pelo nome do doente tendo em conta o que o médico prescreveu e é gerado um consumo.

Quando certo medicamento atinge o *stock* mínimo, passa a constar na listagem de mínimos para ser repostado. É referido o nome do medicamento, *stock* máximo e mínimo, quantidade atual e quantidade a repor.

O TSDT afeto à logística é responsável por recarregar as diferentes estações, consoante o dia da semana: segunda, quarta e sexta-feira desloca-se à Urgência Geral, Urgência Pediátrica e UCAD e à segunda e quinta-feira ao Bloco Operatório. É necessário introduzir o número mecanográfico, impressão digital, selecionar “recarga” e os medicamentos que vão ser repostos. Os MEP são responsabilidade do farmacêutico ⁷⁹. Ao recarregar o Pyxis™, é feito um controlo físico do *stock*, detetando possíveis discrepâncias. Mensalmente é emitida uma listagem para controlo de validades.

3.4. Distribuição em dose unitária

Fazem parte do setor de DIDDU o armazém 12, onde se realiza a preparação da medicação, e a sala de validação, responsável pela validação de todas as prescrições. Este setor é ainda responsável pela realização de farmacocinética clínica, informação do medicamento e farmacovigilância ativa (comum a todos os setores).

A DIDDU visa a distribuição de medicamentos para um período de 24 horas. A medicação necessária para o fim-de-semana é enviada na 6^a feira. Este sistema permite: aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir o risco de interações, racionalizar melhor a terapêutica, diminuir o tempo e trabalho dos enfermeiros e atribuir mais corretamente os custos.

Os serviços com distribuição individual diária são: cirurgia 1, cirurgia 2, especialidades cirúrgicas, especialidades médicas, medicina 1, medicina 2, medicina interna, medicina paliativa, unidade de infeciologia, psiquiatria e abuso de substâncias e alcoologia, unidade de hospitalização domiciliária, obstetrícia, ortopedia, pediatria médica, pneumologia, unidade de acidentes vasculares cerebrais, unidade de cuidados agudos diferenciados e unidade de cuidados intensivos ⁸⁰.

A entrega da medicação é assegurada até às 22 horas pelo farmacêutico em presença física. Após este horário, caso necessitem de medicação até ao envio da próxima dose unitária, procedem à requisição informática por doente, através dos pedidos urgentes (são validados pelo farmacêutico das 9 horas às 22 horas e enviados em horários específicos).

No hospital do Fundão, a medicação é enviada até às 17 horas de segunda-feira a sexta-feira, e até às 16 horas ao fim-de-semana.

Das 22 horas às 9 horas existe um farmacêutico que está de prevenção e chamada, assegurando medicação de urgência 24 horas por dia. Caso seja preciso alguma informação ou medicamento, o mesmo pode ser contactado telefonicamente, dirigindo-se ao hospital sempre que necessário.

Para que possa ser feita a dispensa, é necessária uma prescrição médica, sendo que o farmacêutico é responsável pela validação da mesma. Este processo permite detetar: duplicações, interações, doses, vias ou frequências incorretas, alergias, cumprimento do Guia Farmacoterapêutico e no caso da prescrição de antibióticos de uso restrito, detetar os casos em que não tenha sido preenchida a justificação adicional quando o mesmo não está protocolado ⁸⁰. Os serviços clínicos estão divididos em três módulos e cada um dos farmacêuticos é responsável por validar as prescrições do respetivo módulo.

A reconciliação terapêutica permite analisar os medicamentos que o doente toma (os que já fazia em casa e os que foram prescritos em contexto de internamento), possíveis interações medicamentosas e alergias, analisar o histórico clínico, as patologias que apresenta e se os medicamentos são administrados por sonda nasogástrica. Nesse caso é necessário ter em atenção se os medicamentos podem ser dispersos, triturados e pulverizados ou se é necessário substituí-los e quais as alternativas terapêuticas disponíveis no CHUCB.

No caso dos antibióticos, é ainda necessário ver a duração da terapêutica, se a dose está correta tendo em conta a taxa de filtração glomerular, se é o antibiótico mais adequado tendo em conta a sensibilidade do microrganismo e se necessitar de justificação extra, ver se está presente.

A preparação da medicação só tem início após a validação por parte do farmacêutico, sendo os TSDT responsáveis pela sua preparação. Inicialmente procedem à impressão do mapa de distribuição referente a cada serviço, e de seguida identificam individualmente cada gaveta com os dados do doente (nome, n.º do processo, serviço, n.º da cama e data), tendo em atenção se existem nomes idênticos (doentes com dois ou mais nomes iguais, nomes vulgares, etc.). Se surgir algum desses casos, coloca-se uma etiqueta que indique “Nomes idênticos” na identificação do doente.

É atribuída uma gaveta da cassete a cada doente, estando dividida em 4 partes (manhã, tarde, noite e SOS), exceto no caso do serviço clínico da psiquiatria e abuso de substâncias, cuja disposição é diferente: manhã, início da tarde, fim da tarde e noite + SOS.

Para auxiliar na preparação, facilitando o processo e diminuindo possíveis erros, são utilizadas máquinas automáticas, Kardex e FDS.

O FDS é utilizada no caso de medicamentos que não estão embalados em unidose e é necessário reembalar.

O Kardex, destina-se a medicamentos que já estão em unidose. No ecrã aparece o nome do doente, cama, nome do medicamento, em que gaveta está (com um sinal luminoso), a quantidade necessária e o horário de administração. No caso do mesmo medicamento ser para várias pessoas, aparece um sinal no ecrã a indicar, mudando apenas os dados do doente. Produtos de grandes volumes, estão armazenados fora do Kardex. Nestes casos é necessário colocar uma etiqueta identificativa do doente.

A medicação utilizada em SOS na maioria dos casos não é enviada pois os serviços têm em *stock*.

A entrega da medicação é feita por um assistente operacional de 2^a a 6^a feira nos horários pré-definidos. Durante o fim-de-semana e feriados, a entrega é da responsabilidade dos serviços clínicos.

A medicação é conferida pelos enfermeiros, que podem comunicar as falhas até 2 horas após a entrega ^{8º}.

A devolução da medicação não administrada deve efetuar-se por um TSDT no dia em que se deram saída dos mesmos. Os medicamentos são contabilizados e procede-se à reversão no perfil do doente ou no respetivo serviço clínico, caso os mesmos não venham identificados.

De seguida é emitida uma lista de revertências com a data e o respetivo serviço. É feita a conferência das devoluções por um assistente operacional, e de seguida são arrumados na sala da dose unitária.

Durante a minha permanência no setor auxiliei na reconciliação terapêutica, na adaptação da medicação para ser administrada por sonda nasogástrica e nos pedidos urgentes. Tive ainda a possibilidade de assistir e colaborar na validação das prescrições por parte dos farmacêuticos.

3.5. Dispensa de medicamentos em ambulatório

No setor de ambulatório encontram-se dois frigoríficos para armazenamento dos medicamentos de frio, um armário com medicamentos de dose unitária (organizados alfabeticamente), o dispensador automático Consis™ (facilita a dispensa de medicamentos, diminuindo possíveis erros e o tempo de atendimento) e um cofre de dupla fechadura, onde estão guardados os MEP, benzodiazepinas e alguns hemoderivados. Este setor é da responsabilidade dos farmacêuticos.

O horário de funcionamento no hospital Pêro da Covilhã é de 2^a a 6^a feira, das 9 horas às 17 horas. No hospital do Fundão está aberto à 2^a e 5^a feira, das 10 horas às 13 horas, e das 14 horas às 16 horas.

No setor de ambulatório existem rotinas diárias (conferir os MEP e hemoderivados do dia anterior e realizar o seguimento dos doentes) e rotinas semanais (Tabela 7).

Tabela 7. Rotinas semanais realizadas no setor de ambulatório.

<i>Dia da semana</i>	<i>Atividade</i>
<i>2ª feira</i>	Contagem dos <i>stocks</i> (exceto dos MEP).
<i>3ª feira</i>	Realização dos pedidos dos produtos em falta.
<i>4ª feira</i>	Análise dos produtos que não vieram na encomenda. Verificar se vêm na próxima encomenda.
<i>5ª feira</i>	Realização de pedidos de reforço.
<i>6ª feira</i>	Contagem dos <i>stocks</i> de MEP.

MEP – Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos.

As validades são verificadas mensalmente, retirando-se do sistema uma listagem com os produtos cuja validade expira nos próximos 4 meses.

No setor de ambulatório realiza-se a dispensa de medicamentos a doentes provenientes da consulta externa (de especialidade), do hospital de dia, do internamento no momento da alta e em casos excepcionais, a doentes atendidos no serviço de urgência.

Com a dispensa em ambulatório, é mais fácil manter um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, assegurando a adesão dos doentes, registando possíveis efeitos secundários graves, e tendo a vantagem para o doente de ser participado a 100%.

As patologias encontram-se legisladas, sendo elas: do foro oncológico, do foro psiquiátrico, da medicina de transplantação (renal e cardíaca), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, insuficiência renal crónica, seropositivos (HIV/SIDA), hepatite C, fibrose quística, acromegalia, hemofilia, tuberculose, artrite reumatoide, síndrome de Allagille e Fallot, síndrome Lennox-Gastaut, doença de Machado Joseph, paramiloidose, planeamento familiar e da hormona do crescimento ⁸¹.

São ainda cedidos medicamentos para patologias não legisladas: hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, transplantados hepáticos e do intestino, transplantação (novos imunossupressores e antivíricos), HIV/SIDA (outros anti-infeciosos) e outros, como xaropes, papéis, colírios fortificados e órfãos ⁸¹.

Quando a prescrição médica é entregue ao farmacêutico (pode ser materializada ou eletrónica desmaterializada), este tem de proceder à sua validação. Caso esteja tudo bem, verifica a autorização da prescrição e passa para a preparação da medicação. Depois de conferir que a medicação é a correta, cede informação oral e/ou escrita ao doente/prestador de cuidados. Por fim, tem de dar saída da medicação do sistema informático. No caso de haver alguma inconformidade com a receita, o farmacêutico deve contactar o médico.

A prescrição médica contém: a identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão, designação dos medicamentos, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades dispensadas/duração prevista da terapêutica ⁸¹.

Para se realizar a dispensa, é necessário que a pessoa que vem levantar a receita forneça o nome completo do doente, a data de nascimento e que confirme a morada. Confirmado o doente, é possível aceder à data da próxima consulta (permitindo dispensar medicação até essa data), aos medicamentos dispensados e a data da próxima consulta. O farmacêutico tem ainda acesso ao histórico farmacoterapêutico e a “observações do doente”, onde se coloca a data da dispensa, a pessoa a quem foi dispensado o medicamento, a quantidade dispensada e algumas observações que possam ser consideradas relevantes. Dada a pandemia de COVID-19, a medicação está a ser dispensada para 2 a 3 meses, de modo a diminuir a ida dos doentes ao hospital.

O farmacêutico deve reforçar a utilização correta do medicamento com informação verbal, pictogramas e informação escrita (folhetos informativos). Estes folhetos informativos são elaborados pelos próprios farmacêuticos, tendo por base o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento. São também elaborados guias com informação relevante sobre doenças e medicamentos. Durante o meu estágio neste setor, contribuí para a elaboração do guia do cancro da próstata e da vacina contra a COVID-19 (Comirnaty®).

Quando o doente levanta medicação pela primeira vez, tem de assinar uma responsabilização pela mesma. O mesmo acontece quando o custo da medicação é superior a 200 €. Nesse caso é emitido um documento para o doente ter noção do custo, contribuindo para a adesão à terapêutica e diminuindo o desperdício.

É feito um seguimento farmacoterapêutico dos doentes, sendo esta monitorização mais restrita em casos de doentes que apresentem patologias crónicas (esclerose múltipla, HIV, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica e tratamento com biológicos) e ainda doentes que façam fármacos com elevado valor económico. No caso de se detetar que o doente não é aderente, tem de se notificar o médico para que este possa esclarecer o que se passa.

No caso de doentes que realizem quimioterapia e necessitem de medicação adjuvante, é necessário que os enfermeiros confirmem primeiro que o doente vai realizar o tratamento. Feita a confirmação, o farmacêutico tem acesso à medicação que o doente faz, prepara-a, e envia-a na maleta para o hospital de dia (Anexo IV). No dia seguinte, contacta-se o doente para confirmar que este recebeu a medicação e que não tem dúvidas quanto à sua utilização.

Se for a primeira vez que faz o tratamento, a medicação é acompanhada de um folheto informativo.

Durante o tempo em que permaneci neste setor, auxiliei diariamente no seguimento farmacoterapêutico.

3.5.1. Dispensa de talidomida

A combinação de talidomida + melfalano + prednisolona é o tratamento de primeira linha em doentes com mais de 65 anos com mieloma múltiplo não tratado ou não elegíveis para tratamento com doses elevadas de quimioterapia.

Os doentes enquadram-se num dos três grupos: mulheres com potencial para engravidar, mulheres sem potencial para engravidar e homens. Todos os doentes devem ler e assinalar no formulário de início de tratamento qual o grupo em que se inserem.

Para se proceder à dispensa de talidomida, é necessária uma prescrição médica válida, o Formulário de Autorização de Prescrição, original e duplicado, corretamente preenchido e o livro do doente com o calendário do tratamento. A dispensa deve ser feita no prazo máximo de 7 dias após a prescrição ⁸².

A duração do tratamento varia consoante o grupo a que pertencem: mulheres com potencial para engravidar, o tratamento é limitado a 4 semanas. No caso de mulheres sem potencial para engravidar e nos homens, o tratamento pode ir até 12 semanas ⁸².

É um medicamento sujeito a regulamentação própria, sendo necessário enviar o Formulário de Autorização de Prescrição preenchido para o laboratório, no âmbito do programa de gestão de risco do medicamento.

3.6. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição

3.6.1. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os MEP encontram-se definidos segundo o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, podendo encontrar-se no CHUCB as seguintes substâncias: alfentanilo, fentanilo, metadona, morfina, petidina, remifentanilo, sufentanilo, cocaína, buprenorfina e fenobarbital. Estes estão armazenados em cofre de dupla fechadura ou em gaveta própria no Pyxis™.

Todos os serviços que necessitem de MEP, têm de se dirigir aos SF com o respetivo livro de registos (designado por Anexo X). No caso dos serviços em que os estupefacientes se encontram no Pyxis™ (UCAD, urgência geral, urgência pediátrica e bloco operatório), não é necessário o Anexo X, pois são impressas listagens do sistema e a reposição é feita pelo farmacêutico consoante os *stocks* máximo e mínimo.

O Anexo X é de venda exclusiva da Imprensa Nacional da Casa da Moeda e aprovado pelo INFARMED, sendo constituído por folhas A5, autocopiativas (original e duplicado). Cada anexo só pode conter uma substância ativa, e o enfermeiro deve colocar a identificação do doente e respetivo número do processo clínico, a dose do medicamento a administrar, data de administração e assinatura de quem administrou. Depois de preenchido, o diretor do serviço tem de assinar e colocar o seu número mecanográfico. Na farmácia, após realizar a validação, o farmacêutico assina conforme dispensou a quantidade referida, e a pessoa responsável por vir levantar a medicação assina conforme a recebeu. A folha original fica na farmácia, e a cópia segue para o respetivo serviço clínico. Nos casos de reposição temporária de *stock* e de devoluções, não é necessário colocar informação relativa ao doente.

De seguida o farmacêutico imputa os medicamentos cedidos com o respetivo lote. No caso de ser dispensado apenas a um doente, é imputado ao próprio. Se estiver referido mais do que um doente, é imputado ao serviço requerente. O número do registo gerado deve ser apontado no Anexo.

Após serem feitas as conferências, o Anexo X vai ainda ter de ser assinado pela diretora dos SF ou por um legal substituto.

Semanalmente é feito um controlo dos MEP e benzodiazepinas no setor de ambulatório (armazém 20). Este é realizado às sextas-feiras por um farmacêutico e pela assistente técnica dos SF. O farmacêutico é responsável pela contagem, e a assistente técnica confirma o *stock* com a listagem informática. Feita a contagem, esta é assinada pelo farmacêutico e pela assistente técnica, digitalizada e arquivada numa pasta informática.

Todos os meses os farmacêuticos deslocam-se aos serviços clínicos para procederem à verificação das validades, lotes e realizar a contagem dos MEP. No caso de apresentarem validade mais curta, são sinalizados com um autocolante “Validade Reduzida” e podem ser substituídos por outros com maior validade, sendo os de menor validade direcionados para serviços com mais consumo, evitando o desperdício ⁸³.

Durante o tempo em que permaneci neste setor, contribui preparando a medicação para ser repostas nos Pyxis™, imputação dos medicamentos e conferência dos anexos.

3.6.2. Medicamentos hemoderivados

A distribuição de medicamentos derivados de plasma é feita para os serviços clínicos do CHUCB e para os doentes em regime de ambulatório que são atendidos em consulta externa. Este circuito encontra-se regulado pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro ⁸⁴.

O registo é feito num impresso próprio, constituído por duas vias: a via farmácia e via serviço. Ambas as vias apresentam os Quadros A (Identificação do médico e do doente) e B (Requisição/justificação clínica), que são preenchidos pelo médico prescriptor. Este tem de colocar a sua identificação (assinatura e número mecanográfico), identificação do doente, nome do hemoderivado, dose, duração do tratamento e diagnóstico.

O médico deve confirmar a dose dos hemoderivados (com exceção da albumina, das imunoglobulinas e antitripsina alfa 1) com um imunohemoterapeuta. Quando o impresso é entregue ao farmacêutico, este deve contactar o setor de imunohematologia e confirmar a dose.

Após a validação da prescrição médica, o farmacêutico procede ao preenchimento do Quadro C (Registo de distribuição). É colocado o número do registo de distribuição (número sequencial), nome do hemoderivado, quantidade necessária para o tratamento, lote, Certificado de Autorização de Utilização de Lotes emitido pelo Infarmed (CAUL) e laboratório. O impresso é assinado pelo farmacêutico que cede e pelo serviço requisitante, ficando a via farmácia arquivada nos SF.

A via serviço apresenta ainda o Quadro D (Registo de Administração), onde o enfermeiro responsável pela administração coloca as datas e as quantidades administradas do hemoderivado. É depois arquivada no processo do doente.

No caso dos hemoderivados dispensados a doentes em regime de ambulatório, é o próprio doente que assina o impresso, ficando ambas as vias arquivadas nos SF. No caso dos doentes em que a administração é feita em casa por enfermeiros, podem levar a via serviço para registar as administrações, entregando a mesma quando termina o tratamento para que fique arquivada no seu processo. Feita a dispensa dos medicamentos, é necessário fazer a imputação ao serviço e apontar o número do registo. A conferência dos hemoderivados é feita no dia seguinte.

4. Farmacotecnia

O setor de farmacotecnia divide-se em três áreas principais: preparações estéreis (preparação de bolsas de nutrição parentérica, reconstituição e/ou diluição de fármacos citotóxicos injetáveis, preparações para uso oftálmico, etc.), preparação de manipulados não estéreis e reembalagem.

4.1. Preparação de formulações estéreis

4.1.1. Reconstituição e/ou diluição de fármacos citotóxicos injetáveis

Atendendo à toxicidade dos citotóxicos injetáveis, estes têm de ser manipulados numa câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV). A sua manipulação está a cargo dos farmacêuticos.

A unidade centralizada para a preparação de citotóxicos é onde se realiza a preparação de todos os citotóxicos injetáveis. Esta é constituída por duas salas: a pré-sala e a sala principal. A temperatura em ambas tem de ser inferior a 25 °C. Quanto à pressão, tem de ser superior a 1 mmH₂O na pré-sala e menor ou igual a 0 mmH₂O na sala principal. Durante o meu estágio procedi ao registo de ambos os parâmetros.

Ao entrar na pré-sala, é necessário colocar os cobres pés ou as perneiras, a touca, máscara bico de pato com filtro P2 e proceder à lavagem das mãos. De seguida, colocar uma bata esterilizada, desinfetar as mãos com álcool, e colocar dois pares de luvas (o par exterior por cima do punho da bata, tendo de ser substituído a cada 30 minutos).

Após a manipulação, o equipamento de proteção individual utilizado é colocado num saco vermelho para incineração, e a farda é colocada num saco verde para ir para a lavandaria.

A sala principal é constituída pela CFLV (tipo II, classe B). Esta protege o operador, a preparação e o ambiente. Apresenta um vidro frontal, que permite a proteção do operador, e que não pode ser muito subido (faz disparar um alarme sonoro) pois a sua eficácia fica comprometida. É constituída por dois filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*) com diferentes funções: um filtra o ar que entra na zona de trabalho e o outro filtra o ar que é expulso para o exterior. É necessário deixar estabilizar 30 minutos antes de iniciar a manipulação e 20 minutos após, para garantir que todas as partículas são removidas ⁸⁵.

No exterior das salas, encontram-se alguns citotóxicos injetáveis, frascos/sacos de soro de diferentes capacidades, medicamentos utilizados como pré-medicação, material clínico utilizado na preparação dos citotóxicos e o arquivo (em suporte de papel e informático). Todo o material necessário à manipulação é colocado no *transfer* e pulverizado com álcool etílico a 70%.

Para se dar início à preparação do protocolo de quimioterapia, é necessária a confirmação por parte dos enfermeiros do hospital de dia, podendo esta ser dada até às 15 horas.

Quando recebe a prescrição, o farmacêutico deve proceder à sua validação antes de dar início à manipulação, sendo necessário confirmar: se a terapêutica é a correta, o número e dia do ciclo e se as doses são as corretas (é preciso ter em atenção se o doente não sofreu uma alteração de peso).

Após a confirmação, é emitido um mapa em duplicado que contém: os dados do doente e do médico, a periodicidade, o protocolo terapêutico com a descrição da pré-medicação e dos citotóxicos utilizados, via de administração, designação e respetivo volume do solvente utilizado para diluição, tempo e ordem de administração e a fase do tratamento (número e dia do ciclo).

A dose a ser administrada é indicada pelo médico, mas cabe ao farmacêutico verificar. Pode ser calculada tendo em conta diferentes parâmetros: peso do doente, superfície corporal (parâmetro mais utilizado) ou fórmula de *Calvert*. Certos citotóxicos apresentam uma dose fixa, como é o caso do Pembrolizumab.

Os citotóxicos preparados são envolvidos em papel de alumínio (para os diferenciar), coloca-se um autocolante identificando-o como sendo vesicante, irritante, neutro/não agressivo e não classificado, conforme a informação que existe sobre o mesmo, e embala-se num saco de polietileno com a descrição “Citotóxico”.

Após a manipulação dos citotóxicos, é necessário imputar os fármacos e fazer o seguimento dos doentes, colocando o n.º e dia do ciclo e a data da realização do tratamento.

A distribuição dos citotóxicos é assegurada pelos assistentes operacionais (no interior dos SF) e pelos motoristas (contactados pelos farmacêuticos) e é feita em malas herméticas, estanques, identificadas com “Transporte de Citotóxicos” e com termorreguladores.

No final do dia de trabalho, são calculados os tempos de entrega dos citotóxicos, e é feita a média. Se algum tempo exceder os 120 minutos, é necessário justificar. Este parâmetro é um dos indicadores de qualidade do serviço.

A contagem/verificação de *stocks* é feita semanalmente. É impressa uma listagem do suporte informático, com a nome e a respetiva quantidade dos produtos. Durante a minha permanência neste setor, colaborei nesta atividade.

O controlo de validades é feito mensalmente, com o auxílio de uma listagem com os produtos cuja validade termina nos próximos quatro meses.

Quinzenalmente, é feito o controlo microbiológico, testando a técnica assética do manipulador, através da análise de água p.p.i. e cloreto de sódio 0,9%, amostras da superfície, dedadas de luvas (colocar os dedos em gelose sangue) e amostras de ar passivo (colocar uma placa de gelose sangue aberta e outra fechada como controlo, durante 4 horas).

Durante o meu estágio neste setor, assisti à manipulação de diversos citotóxicos, cujos protocolos se encontram em anexo (Anexo V).

De modo a informar os doentes que realizam quimioterapia pela primeira vez, o setor de farmacotecnia é responsável por fazer e entregar folhetos informativos com informação do citotóxico utilizado (advertências e precauções, administração e efeitos indesejáveis). Contribui para esta atividade, iniciando a realização de folhetos informativos dos citotóxicos utilizados na área da pneumologia.

4.1.2. Bolsas de nutrição parentérica

As bolsas de nutrição parentérica têm como finalidade complementar ou substituir a alimentação oral ou entérica e só se recorre a elas em último caso, caso o doente não consiga alimentar-se doutra maneira. Estas são preparadas dentro de uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH), equipada com um filtro HEPA, garantindo a proteção do produto.

A CFLH encontra-se na sala principal, onde a pressão varia entre 3 e 4 mmH₂O. Necessita de 30 minutos para estabilizar antes de ser utilizada, e depois de utilizada, deve ser deixada 20 minutos ligada.

Na pré-sala, local onde o farmacêutico se prepara, a pressão varia entre 1 e 2 mmH₂O, e a temperatura tem de ser inferior a 25 °C (mesma temperatura que na sala principal). É necessário retirar todo o tipo de joias e relógio e vestir a farda hospitalar. De seguida, coloca os cobre pés, a touca e a máscara, e procede à lavagem e desinfeção das mãos. Depois, veste uma bata esterilizada, e por último umas luvas estéreis (por cima dos punhos da bata) ⁸⁶. Ao entrar na sala principal, é necessário desinfetar a bancada com álcool isopropílico a 70 % estéril, podendo depois ser colocada a bolsa e os frascos necessários para a aditivar.

Tanto a temperatura como a pressão são sujeitas a um controlo diário, e só se pode dar início à manipulação se estes valores estiverem dentro do intervalo acima referido.

No CHUCB existem três tipos de bolsas, sendo que o que varia são as quantidades dos componentes ou composição, o volume, a veia de administração (veia central ou veia periférica) e o aporte calórico (Anexo VI). Estas estão armazenadas no armazém central (número 10) e têm de ser transferidas para o armazém do setor de farmacotecnia (número 13) para se começarem a preparar.

Cada bolsa contém macronutrientes, separados em três compartimentos: solução de aminoácidos, solução lipídica e solução de glucose. Para que possam ser reconstituídos, pressiona-se o saco diagonalmente, de modo a quebrar os selos verticais e horizontal. Para aditivar as bolsas, juntam-se 10 mL de oligoelementos e o complexo multivitamínico (pó liofilizado que é resuspenso em 5 mL de água p.p.i.), através da porta de aditivação.

Esta é colocada num saco azul (fotoprotetor) ou de alumínio e num saco transparente para proteger enquanto está armazenada no frio.

Após a sua preparação, realiza-se o controlo de qualidade com o preenchimento dos seguintes parâmetros: integridade física da embalagem; ausência de partículas; sem precipitação; sem separação de fases; observações (se necessário); verificação do rótulo e se é ou não enviado para controlo microbiológico.

É necessário proceder ao preenchimento prévio da ficha de preparação e também ao seu rótulo. No exterior dos sacos, é necessário colocar a descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa, os aditivos utilizados, prazo de utilização, número de identificação interno, o serviço, identificação do doente e do médico, a data de administração, o volume total da preparação, o ritmo de perfusão e rubricar no final ⁸⁶. Todos os procedimentos são verificados e validados por dois farmacêuticos.

A sua validade varia consoante o tipo de bolsa: no caso de bolsas para administração periférica, estas podem estar até 7 dias no frio e 48 horas à temperatura ambiente (para perfusão); as bolsas para administração central, podem estar até 6 dias no frio e 24 horas à temperatura ambiente (para perfusão).

Caso um doente suspenda a bolsa e esta já tenha sido preparada, o farmacêutico verifica se esta ainda se encontra dentro do prazo de utilização e se há algum doente a fazer o mesmo tipo de bolsa de nutrição parentérica. Caso dê para transferir para outro doente, é colocado um novo rótulo.

Durante o meu estágio no setor de farmacotecnia, procedi à reconstituição e aditivação de várias bolsas de nutrição parentérica existentes nos SF do CHUCB.

4.1.3. Preparação da vacina Comirnaty

A vacina Comirnaty® foi a primeira vacina que surgiu no CHUCB para prevenção da COVID-19. Criada pela Pfizer-BioNTech, pode ser administrada a pessoas com idade igual ou superior a 16 anos, sendo necessárias duas doses para completar o esquema vacinal.

Os frascos multidose chegam aos SF congelados, e são colocados durante umas horas na arca frigorífica para poderem descongelar. A preparação da vacina é feita na CFLH para evitar contaminações, e a diluição é feita no próprio frasco, com cloreto de sódio 0,9 %, sendo que cada frasco dá para seis doses.

Feita a diluição no frasco, retiram-se 0,3 mL para seis seringas com agulha, e cada uma é embalada individualmente e rotulada. No rótulo coloca-se o nome da vacina, lote, data e hora de preparação, hora limite de administração (após ser diluída, a vacina tem de ser administrada nas próximas seis horas, ou então tem de ser descartada) e é assinada pelo farmacêutico que as preparou.

Durante o meu estágio pude auxiliar no acondicionamento das vacinas após diluição.

4.2. Preparação de manipulados não estéreis

Os medicamentos manipulados não estéreis são preparados aquando de uma prescrição médica ou quando são pedidos por um serviço do hospital (por exemplo para reposição de *stock*). A sua preparação está a cargo de um TSDT, no laboratório de farmacotecnia.

O material encontra-se dividido em dois armários, consoante se é utilizado para preparação de manipulados para uso interno ou de uso externo. Também a sua limpeza é feita em separado, sendo que o material utilizado na preparação de manipulados para uso interno é lavado primeiro ⁸⁷.

Antes de dar início à preparação do manipulado, é necessário criar a requisição do manipulado e rececioná-la para depois se poder criar a guia (ficha de preparação).

Tendo a ficha de preparação pronta, começamos por verificar o estado de limpeza do laboratório, do material e do equipamento necessário. Na preparação propriamente dita do manipulado, seguem-se os passos que estão na ficha de preparação (pesagem das matérias-primas e a preparação propriamente dita). No final, é necessário proceder aos ensaios de verificação, como as características organoléticas, medição do pH, etc. .

A embalagem depende da quantidade preparada e do produto preparado, e é necessário colocar um rótulo (sublinhar o nome do manipulado, a validade e o serviço a que se destina,

para ser mais perceptível). Caso seja aplicável, coloca-se um autocolante a dizer “Guardar no frigorífico”, “uso externo” e o grau de toxicidade ⁸⁸.

Durante o meu estágio, preparei uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (preparação intermédia) e uma suspensão de nistatina. Nesta preparação foi preciso colocar um autocolante a indicar “Guardar no frigorífico” e o grau de toxicidade da nistatina (reduzido).

Após a sua preparação, o processo é validado por um farmacêutico. Este tem de verificar e de seguida rubricar a quantidade pesada, as matérias-primas e os excipientes, e confirmar os seus lotes. De seguida, confirma os ensaio de verificação, o rótulo e se está tudo em conformidade com a ficha de preparação.

As fichas de preparação são arquivadas com base no número de guia (lote), por ordem crescente, no respetivo dossiê que se encontra no laboratório. Após a validação, os manipulados podem ser enviados para os respetivos serviços.

De modo a garantir que as quantidades pesadas são as corretas, realiza-se a aferição das balanças uma vez por mês, estando esta a cargo do TSDT sendo depois verificado e validado pelo farmacêutico. A calibração das balanças é feita pelo menos uma vez por ano, por uma empresa externa certificada para esse efeito.

Nos setor de farmacotecnia existem três balanças, duas de precisão e uma analítica, e a cada uma está associada uma tolerância (grau de aceitação). Para se proceder à sua aferição, colocam-se diferentes massas com valores conhecidos, e cada uma das massas é pesada três vezes. Considera-se que as balanças estão aferidas para determinadas massas se o módulo do erro registado com essa massa for inferior à tolerância definida para essa balança.

4.3. Reembalagem

Nesta área procede-se à reembalagem de comprimidos e cápsulas que se destinam ao uso em DIDDU e aos doentes em regime de ambulatório.

São reembalados medicamentos orais sólidos cuja dose necessária não seja comercializada e medicamentos fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas, sendo necessário reembalá-los individualmente ⁸⁹. Este procedimento é realizado por um TSDT, utilizando bata, touca, máscara e luvas, sob supervisão de um farmacêutico.

O laboratório de reembalagem encontra-se dividido em: área de fracionamento e desblisteramento, área de reembalados não conferidos e área de embalados conferidos. Quanto ao sistema de reembalagem, existe o FDS e a Máquina semiautomática de reembalagem (MSAR).

O desblisteramento dos comprimidos e das cápsulas é feito manualmente, a não ser que a quantidade seja elevada. Nesse caso pode utilizar-se a máquina manual de desblisterar (*Sepha Press Out*[®]).

No FDS, antes de começar a encher a máquina, é necessário verificar se o medicamento se encontra em boas condições. Só depois se pode começar a colocar os comprimidos e cápsulas inteiras, não fotossensíveis e não termolábeis, não podendo haver mistura de lotes nem de princípios ativos. Os comprimidos podem ser fracionados, desde que as características do medicamento não sejam alteradas. Nestes casos, é necessário acrescentar um pictograma identificativo do tipo de fração (meio, terço, quarto), associando a cada um as cores do semáforo (vermelho dosagens elevadas; amarelo intermédias; verde baixas).

Ao farmacêutico cabe o controlo da reembalagem, sendo necessário validar o relatório diário, anexar as cartonagens (princípio ativo, dosagem, laboratório, lote, validade original do medicamento e validade do medicamento colocado na cassete) e fazer o controlo diário e integral das mangas.

Na MSAR introduzem-se comprimidos fotossensíveis (inteiros e/ou partidos), cápsulas e comprimidos citotóxicos e frações de comprimidos divisíveis, mesmo que não sejam fotossensíveis. Tal como no FDS, não se podem reembalar medicamentos termolábeis.

O farmacêutico tem de verificar as mangas (certificar-se que as quantidades são as corretas por envelope e que o número de embalagens produzidas é o indicado), o rótulo, anexar as cartonagens e indicar se está em conformidade (constitui um indicador de qualidade).

Em ambos os sistemas, é dada uma validade de 6 meses, exceto se a validade do medicamento original for menor.

Antes de se proceder à validação, os lotes são colocados em quarentena, na área de reembalados não conferidos, passando posteriormente para a área de reembalados conferidos.

5. Farmacovigilância ativa

A Farmacovigilância ativa permite detetar e avaliar se existe algum problema de segurança relacionado com os medicamentos.

Todos os anos cada setor escolhe quais são os fármacos que vão monitorizar (são escolhidos fármacos que não dispõem de dados de segurança robustos e aqueles que são introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital) ⁹⁰. O farmacêutico tem acesso ao diário médico

referente a cada doente no S-Clínico, e analisa-o para confirmar se foram detetadas possíveis RAMs. Caso existam dúvidas deve contactar-se o médico responsável.

A notificação de RAMs, principalmente as mais graves ou inesperadas, é feita ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Durante a minha permanência neste setor, auxiliei na monitorização de possíveis RAMs do Remdesivir, da Ceftazidima + Avibactam e da vacina Comirnaty®.

6. Farmácia clínica

Em farmácia clínica são realizadas diversas atividades, nomeadamente: incentivar a utilização do guia farmacoterapêutico do CHUCB, controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito (como por exemplo o meropenem), monitorizar a utilização de medicamentos, acompanhar a nutrição artificial, integrar visitas/reuniões clínicas, monitorizar níveis séricos dos fármacos e a adesão à terapêutica, atividades de farmacovigilância, colaborar na elaboração de guidelines e protocolos, fornecer informação de medicamentos aos profissionais de saúde pela intranet ou diretamente e elaboração quadrimestral da *Newsletter* dos SF.

7. Farmacocinética clínica

A farmacocinética permite “estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação”⁹¹.

Este estudo permite individualizar e otimizar os fármacos monitorizados, tornando-se a eficácia terapêutica máxima com o mínimo possível de efeitos secundários. São monitorizados antibióticos de margem estreita: vancomicina, gentamicina e amicacina.

O médico pede a colaboração na monitorização sérica dos fármacos ao farmacêutico. Para que esta monitorização possa ser feita, primeiramente necessita-se do valor do doseamento sérico do fármaco e o valor da creatinina (responsabilidade do laboratório de patologia clínica).

O farmacêutico interpreta o valor da concentração do fármaco com o auxílio do programa *Abbottbase PK System*®. Começa por colocar os dados do doente (idade, peso, altura, sexo), o fármaco, indicação terapêutica, data de início da terapêutica, dose, frequência, creatinina,

concentração do fármaco e a informação relativa à colheita do sangue (horário de colheita, data de início e última administração).

Com estas informações, determinam-se o volume de distribuição, *clearance* do fármaco, tempo de semivida, o valor esperado do fármaco no sangue e o respetivo desvio padrão. Tendo em conta esses valores, efetua-se uma proposta do regime posológico (se é alterado ou se se mantém). Se for para ser alterado, é necessário contactar o médico para sugerir a alteração da prescrição.

Estas informações são colocadas no impresso de Monitorização Sérica de Fármacos. Cada formulário diz respeito a um doente e ao doseamento do fármaco daquele dia, apontando-se nas observações a proposta do regime posológico e a data do próximo doseamento. Esta informação fica ainda disponível para o médico na linha de prescrição no sistema informático.

Durante o meu estágio neste setor, auxiliei na monitorização da vancomicina, amicacina e gentamicina e no preenchimento dos respetivos impressos.

8. Informação sobre o medicamento

O serviço de informação médica tem como objetivo promover o uso seguro, eficaz e económico de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos nos doentes através de informação ativa e/ou passiva ⁹².

O farmacêutico toma nota da questão, e caso não consiga dar uma resposta imediata com consulta rápida, procede à pesquisa de informação para elaborar uma resposta. A resposta é dada verbalmente ou por escrito, sendo depois enviada com um documento de apoio sempre que necessário. Se a questão for sobre um doente em concreto, pode ser necessário pedir os dados do mesmo (altura, peso, etc.).

De seguida é registada a informação prestada numa base de dados (questão, resposta, bibliografia e farmacêutico responsável). Esta informação fica disponível para ser consultada por todos os farmacêuticos, facilitando uma breve resposta se surgir a mesma questão.

9. Ensaaios clínicos

Um ensaio clínico é realizado no ser humano e permite “descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um ou mais medicamentos experimentais a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”⁹³.

Para dar início ao ensaio clínico, realiza-se uma reunião com o promotor para avaliar a documentação, gerar os documentos internos de controlo e combinar a entrega da medicação aos SF. Para que esta possa ser dispensada, é necessária uma prescrição do médico investigador, que vai ser validada pelo farmacêutico responsável. Este dispensa os medicamentos, garante que o participante cumpre o protocolo, reforçando a importância da adesão à terapêutica. É ainda responsável pelo seguimento do participante e pela devolução da medicação.

É no setor dos ensaios clínicos que se encontram os medicamentos a dispensar dos diversos ensaios clínicos, os medicamentos devolvidos pelos participantes (excedentes e embalagens vazias) que mais tarde vão ser recolhidos pelo promotor, a documentação relativa a ensaios clínicos em curso e a ensaios encerrados (documentação tem de ser guardada durante 25 anos) e uma câmara frigorífica. Caso o medicamento em estudo necessite de monitorização de temperatura, o mesmo vai ser acompanhado por um equipamento que permite este controlo (*data logger*).

Devido à pandemia de COVID-19, a dispensa dos medicamentos aos participantes é realizada fora dos SF, com o auxílio do farmacêutico responsável.

A medicação devolvida pelos participantes, é entregue ao promotor para que o mesmo possa proceder à sua destruição (pode ser destruída no CHUCB, mas nesse caso o promotor tem de pagar ao hospital).

10. Conclusão

Este estágio permitiu o contacto com os vários setores dos SF (Setor de Aquisições e Logística, Setor de Ambulatório, Setor de Dose Unitária e Setor de Farmacotecnia), tornando possível pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e aprender mais sobre fármacos que são mais utilizados em contexto hospitalar.

Gostei particularmente do Setor de Dose Unitária porque aprendi mais sobre os diferentes fármacos utilizados no meio hospitalar, interações farmacêuticas, adaptação de doses de antibióticos, entre outras funções que tornam o papel do farmacêutico fundamental na utilização racional do medicamento em meio hospitalar.

A época pandémica que vivemos influenciou o contacto com as pessoas que vinham ao Setor de Ambulatório, pois tinham de manter as devidas distâncias e para evitar muitas idas ao CHUCB, logo a medicação era dispensada para mais meses, tornando assim mais difícil o acompanhamento e o controlo dos doentes, o que foi claramente uma desvantagem.

Durante as semanas de estágio tive a oportunidade de auxiliar os farmacêuticos nos vários setores, ficando assim a conhecer melhor o funcionamento de uma farmácia hospitalar.

Bibliografia

1. Rodríguez-Burneo N, Busquets MA, Estelrich J. Magnetic nanoemulsions: Comparison between nanoemulsions formed by ultrasonication and by spontaneous emulsification. *Nanomaterials*. 2017;7(7). doi:10.3390/nano7070190
2. Singh Y, Meher JG, Raval K, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release*. 2017;252:28-49. doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.008
3. Rai VK, Mishra N, Yadav KS, Yadav NP. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications. *J Control Release*. 2018;270(December 2017):203-225. doi:10.1016/j.jconrel.2017.11.049
4. Jintapattanakit A. Preparation of nanoemulsions by phase inversion temperature (PIT) method. *Pharm Sci Asia*. 2018;45(1):1-12. doi:10.29090/psa.2018.01.001
5. Safaya M, Rotliwala YC. Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique. *Mater Today Proc*. 2020;27:454-459. doi:10.1016/j.matpr.2019.11.267
6. Zhang L, Han C, Liu M, et al. The formation, stability of DHA/EPA nanoemulsion prepared by emulsion phase inversion method and its application in apple juice. *Food Res Int*. 2020;133(September 2019):109132. doi:10.1016/j.foodres.2020.109132
7. Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. *Prev Nutr Food Sci*. 2019;24(3):225-234. doi:10.3746/pnf.2019.24.3.225
8. Komaiko JS, McClements DJ. Formation of Food-Grade Nanoemulsions Using Low-Energy Preparation Methods: A Review of Available Methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2016;15(2):331-352. doi:10.1111/1541-4337.12189
9. Rakshit AK, Naskar B, Moulik SP. Commemorating 75 years of microemulsion. *Curr Sci*. 2019;116(6):898-912. doi:10.18520/cs/v116/i6/898-912
10. Gillian M. Eccleston. Emulsions and microemulsions. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. ; 2012.
11. Aulton ME, Taylor K. Emulsions and creams. In: *Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines*. ; 2013:436-448.
12. Al-Sabagh AM, Emara MM, Noor El-Din MR, Aly WR. Formation of water-in-diesel

- oil nano-emulsions using high energy method and studying some of their surface active properties. *Egypt J Pet.* 2011;20(2):17-23. doi:10.1016/j.ejpe.2011.06.005
13. Pouton CW. Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11(SUPPL. 2):93-98. doi:10.1016/S0928-0987(00)00167-6
 14. Montes de Oca-Ávalos JM, Candal RJ, Herrera ML. Nanoemulsions: stability and physical properties. *Curr Opin Food Sci.* 2017;16:1-6. doi:10.1016/j.cofs.2017.06.003
 15. Zafar N, Bitar A, Valour JP, Fessi H, Elaissari A. Elaboration of ammonio methacrylate copolymer based spongy cationic particles via double emulsion solvent evaporation process. *Mater Sci Eng C.* 2016;61:85-96. doi:10.1016/j.msec.2015.12.017
 16. Cabrera-Trujillo MA, Filomena-Ambrosio A, Quintanilla-Carvajal MX, Sotelo-Díaz LI. Stability of low-fat oil in water emulsions obtained by ultra turrax, rotor-stator and ultrasound homogenization methods. *Int J Gastron Food Sci.* 2018;13(December 2017):58-64. doi:10.1016/j.ijgfs.2018.06.002
 17. Gehrman S, Bunjes H. Influence of membrane material on the production of colloidal emulsions by premix membrane emulsification. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;126:140-148. doi:10.1016/j.ejpb.2016.11.006
 18. Nazir A, Schroën K, Boom R. Premix emulsification: A review. *J Memb Sci.* 2010;362(1-2):1-11. doi:10.1016/j.memsci.2010.06.044
 19. Gehrman S, Bunjes H. Preparation of Nanoemulsions by Premix Membrane Emulsification: Which Parameters Have a Significant Influence on the Resulting Particle Size? *J Pharm Sci.* 2017;106(8):2068-2076. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.066
 20. Solans C, Solé I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2012;17(5):246-254. doi:10.1016/j.cocis.2012.07.003
 21. Carreau D, Bassani D, Pianet I. The “Ouzo effect”: Following the spontaneous emulsification of trans-anethole in water by NMR. *Comptes Rendus Chim.* 2008;11(4-5):493-498. doi:10.1016/j.crci.2007.11.003
 22. Mariana Carvalho Fernandes. Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. Published online 2019.
 23. Carine Vânia Valadar Pontes. Eficácia da Administração Intranasal de Micro e

Nanoemulsões na Biodisponibilidade e Direcionamento Cerebral de Fármacos de Baixa Massa Molecular Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária e Investigação. Published online 2021.

24. Gattefossé. Labrasol® ALF. <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals-products/labrasol-alf>
25. Mahajan HS, Mahajan MS, Nerkar PP, Agrawal A. Nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of saquinavir mesylate for brain targeting. *Drug Deliv.* 2014;21(2):148-154. doi:10.3109/10717544.2013.838014
26. Kaur A, Nigam K, Bhatnagar I, et al. Treatment of Alzheimer's diseases using donepezil nanoemulsion: an intranasal approach. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(6):1862-1875. doi:10.1007/s13346-020-00754-z
27. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: Comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(8):992-1001. doi:10.3109/10837450.2014.959177
28. Abdel-Bar HM, Abdel-Reheem AY, Awad GAS, Mortada ND. Evaluation of brain targeting and mucosal integrity of nasally administrated nanostructured carriers of a CNS active drug, clonazepam. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(3):456-469. doi:10.18433/j30s31
29. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. Accessed November 8, 2020. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
30. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.*; 2007. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf
31. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. In: *Conselho Nacional Da Qualidade.* ; 2009.
32. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Anexo Da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de Julho.*; 2014. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
33. DGS - Direção Geral de Saúde. Norma n.º 003/2020: Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) Farmácia comunitárias. Published online 2020.

34. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
35. ANF - Associação Nacional de Farmácias. Rede de farmácias. Accessed November 29, 2020. <https://www.revistasauda.pt/Conheca-nos/Pages/default.aspx>
36. SNS - Serviço Nacional de Saúde. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Accessed November 29, 2020. <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/>
37. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. *Anexo Da Circular Informativa N.º019/CD/100.20.200.*; 2015.
38. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.*; 2006. <https://dre.pt/application/conteudo/540387>
39. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Portaria n.º 224/2015, de 27 de Julho.*; 2015. <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
40. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de, Saúde IP. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Published online 2019:42. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790
41. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de, Saúde IP. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Published online 2019:38. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0dbob7872
42. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Deliberação n.º 051/CD/2014.*; 2014. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Deliberaçao+nº51_CD_2014_atualizacao_portaria_1471_2004.PDF/78ed285c-d1a6-4638-b3d8-16955bb69a48
43. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho.*; 2015.
44. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de Junho.*; 2015.

45. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho.*; 2007.
46. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril.*; 2004.
47. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.*; 2004. <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
48. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho.*; 2004. <https://dre.pt/application/conteudo/517633>
49. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro.*; 2010. <https://dre.pt/application/conteudo/2283127>
50. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Deliberação n.º 1504/2004, de 7 de Dezembro.*; 2004. <https://dre.pt/application/conteudo/2036724>
51. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. *Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.*; 2008. <https://dre.pt/application/conteudo/454810>
52. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro.*; 2008. <https://dre.pt/application/conteudo/452215>
53. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho.*; 2009. <https://dre.pt/application/conteudo/494558>
54. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. *Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro.*; 2008. <https://dre.pt/application/conteudo/439403>
55. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. *Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho.*; 2003.
56. DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária. *Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de Junho.*; 2015.
57. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. Perguntas Frequentes: Farmacovigilância.
58. Hospitais CUF. Colesterol. Accessed November 20, 2020. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol>

59. Farmácias Portuguesas. Diabetes - conheça os seus valores. Accessed November 20, 2020. <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/doencas-cronicas/diabetes-conheca-os-seus-valores.html>
60. Hospital Lusíadas. IMC: o que é? Accessed November 21, 2020. <https://rotasaude.lusiadas.pt/prevencao-e-estilo-de-vida/nutricao-e-dieta/imc-o-que-calcular/>
61. DGS - Direção Geral de Saúde. Norma n.º 020/2011: Hipertensão Arterial: definição e classificação. Published online 2011.
62. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro.*; 2007. <https://dre.pt/application/conteudo/629418>
63. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. *Deliberação n.º 139/CD/2010.*; 2010.
64. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. *Deliberação n.º 145/CD/2010.*; 2010.
65. SNS - Serviço Nacional de Saúde. Programa de Troca de Seringas. Published 2019. Accessed November 19, 2020. <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
66. SNS - Serviço Nacional de Saúde. Programa de Troca de Seringas. Published 2016. Accessed November 19, 2020. <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
67. ANF - Associação Nacional de Farmácias. PROGRAMA DE TROCA DE SERINGAS NAS FARMÁCIAS (PTS): FLUXOGRAMA DE INTERVENÇÃO NA FARMÁCIA. Published 2017. http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf
68. VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos L. VALORMED: 21 ANOS A CUIDAR DO AMBIENTE E DA SAÚDE DOS PORTUGUESES. Accessed November 21, 2020. <http://www.valormed.pt/article/view/328/valormed-21-anos-a-cuidar-do-ambiente-e-da-saude-dos-portugueses>
69. Farmácias Portuguesas. Como funciona o cartão Saúde? Accessed November 19, 2020. <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда/como-funciona>

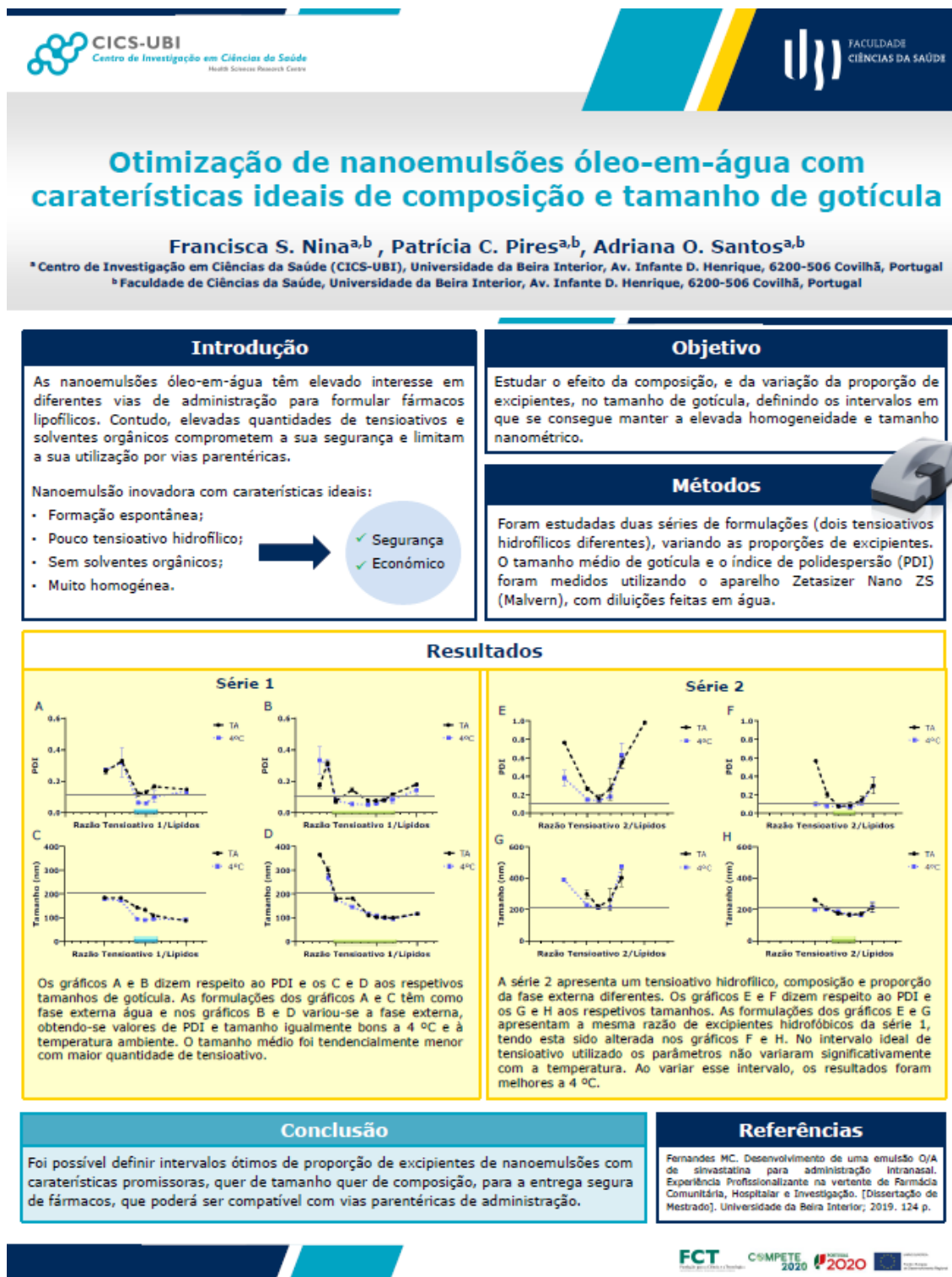
70. SNS - Serviço Nacional de Saúde. COVID-19. Accessed November 30, 2020. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
71. CEDIME. Plano contingência covid-19 farmácia. Published online 2020.
72. Conselho Executivo Da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. In: ; 2005. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
73. Comissão de Farmácia e Terapêutica. *Procedimento Interno: Medicamentos Disponíveis Para Uso No CHCB Introdução/Exclusão de Medicamentos/Outros Produtos de Saúde No Formulário Interno.*; 2017.
74. João Ribeiro, Susana Geraldes, Maria Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Aquisição de Medicamentos e Outros Produtos de Saúde.*; 2019.
75. Elisabete Bogas, Maria Pedro Lages, João Ribeiro, Mónica Guardado. *Procedimento Interno: Conferência de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos Entrados Nos Serviços Farmacêuticos.*; 2014.
76. João Ribeiro, Vera Nascimento. *Procedimento Operativo: Armazenamento e Distribuição – Atividades Desenvolvidas.*; 2020.
77. Flávio Pinto, Elisabete Bogas, Vera Nascimento, Raquel Augusto, Cristina Granado, M^a Pedro Lages. *Procedimento Interno: Controlo de Stocks, Validades e Conservação Dos Medicamentos Nos Serviços Clínicos.*; 2010.
78. João Ribeiro. *Procedimento Interno: Recolha de Lotes de Medicamentos Ordenada Pelo Infarmed, Ou Produtores/Distribuidores.*; 2010.
79. João Ribeiro, Raquel Augusto. *Procedimento Interno: Distribuição Semiautomática (PYXIS TM).*; 2017.
80. Sandra Morgado, Idalina Freire, Olímpia Fonseca, Maria Pedro Lages, Raquel Augusto, Cristina Granado, Elisabete Bogas. *Procedimento Interno: Distribuição Individual Diária Em Dose Unitária de Medicamentos.*; 2019.
81. Inês Eusébio, Rute Duarte, Andreia Gaspar, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Dispensa de Medicamentos Em Ambulatório.*; 2019.
82. Rute Duarte, Inês Eusébio, Andreia Gaspar, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Dispensa de Talidomida.*; 2018.
83. Inês Eusébio, Rute Duarte, Andreia Gaspar, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos.*; 2019.

84. Inês Eusébio, Andreia Gaspar, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Circuito de Medicamentos Hemoderivados.*; 2019.
85. Manuel Morgado, Marta Mendes. *Procedimento Operativo: Normas Para a Preparação de Medicamentos Citóxicos Nos Serviços Farmacêuticos.*; 2019.
86. Manuel Morgado, Marta Mendes. *Procedimento Operativo: Normas Para a Preparação e Controlo de Qualidade de Fórmulas Farmacêuticas Estéreis e Nutrição Parentérica Nos Serviços Farmacêuticos.*; 2019.
87. Marta Mendes, Manuel Morgado, Flávio Pinto. *Procedimento Operativo: Normas Para a Limpeza Do Material, Dos Equipamentos, Do Laboratório de Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis e Da Sala de Reembalagem.*; 2019.
88. Manuel Morgado, Mafalda Silva, Flávio Pinto. *Procedimento Operativo: Normas Para a Preparação e Controlo de Qualidade de Fórmulas Farmacêuticas Não Estéreis.*; 2020.
89. Manuel Morgado, Marta Mendes, Maria Pedro Lages, Elisabete Bogas, Flávio Pinto. *Procedimento Operativo: Normas Para Reembalagem de Medicamentos Oraís Sólidos.*; 2020.
90. João Ribeiro, Idalina Freire, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Farmacovigilância e Farmácia Clínica.*; 2019.
91. Idalina Freire, Inês Eusébio, Marta Mendes, Sandra Morgado, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Processo de Farmacocinética.*; 2019.
92. Rute Duarte, Manuel Morgado, Sandra Morgado, Olímpia Fonseca. *Procedimento Interno: Processo de Informação de Medicamentos.*; 2019.
93. Olímpia Fonseca, Sandra Morgado, Marta Mendes, Inês Eusébio. *Procedimento Interno: Processo de Ensaio Clínicos.*; 2018.
94. EMA - Agência Europeia de Medicamentos. Xolair 75 mg pó e solvente para solução injetável - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 25/10/2005.*
95. EMA - Agência Europeia de Medicamentos. Nucala 100 mg solução injetável em caneta pré-cheia - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 02/12/2015.*
96. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Zoladex 3,6 mg implante - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 21/06/2019.*

97. EMA - Agência Europeia de Medicamentos. Zometa 4 mg pó e solvente para solução para perfusão - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 24/08/2011*.
98. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Anastrozol Accord 1mg comprimidos revestidos por película - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 01/12/2010*.
99. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Ferinject 50 mg ferro/ml solução injetável ou para perfusão - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 22/10/2015*.
100. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Octreotido Color 0,05 mg/1 ml ampolas, solução injetável (s.c.) ou concentrado para solução para perfusão (perfusão i.v.) - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 11/09/2018*.
101. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Prolastin 1000 mg, pó e solvente para solução para perfusão - Resumo das características do medicamento. In: *Aprovado a 04/07/2020*.

Anexos

Anexo I: Póster e Certificado de participação no VI Congresso Científico Anual do UBIPharma



CERTIFICADO

O UBIPharma, Núcleo de Estudantes de Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, certifica que Francisca Nina, Patrícia Pires e Adriana Santos venceram o Concurso "Melhor Póster" com a apresentação do póster intitulado "Otimização de nanoemulsões óleo-em-água com características ideais de composição e tamanho de gotícula" no VI Congresso Científico Anual do UBIPharma, subordinado ao tema "O Farmacêutico na Geriatria", que decorreu nos dias 6 e 7 de novembro de 2020, via plataforma Zoom.

LUÍZA ALKACISTA TEREZA CAL
BRETENFELD GRANADEIRO

BRUNA ROMOALDO
MIGUEL CASTILHO

Bruna Romoaldo

Miguel Matias Castilho

A Presidente da Comissão Científica
Professora Doutora Luiza Granadeiro

A Presidente da Comissão Organizadora
Bruna Romoaldo

O Presidente do UBIPharma
Miguel Castilho

Institutional Partners:



Sponsors:




Main Sponsors:



Media Partners:



Anexo II: Preparação de uma pomada propriamente dita com clobetasol pomada (60 g), ácido salicílico (3 g) e vaselina sólida (qbp 120 g)



Ficha de Preparação de
Medicamentos Manipulados

Medicamento: Clobetasol pomada (60 g) + Ácido salicílico (3 g) + Vaselina sólida (qbp 120 g)

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 0,025g g (ml) de ácido salicílico
clobetasol

Forma farmacêutica: Pomada prop. dita Data de preparação: 18.09.2020

Número do lote: 12120 Quantidade a preparar: 120 g

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido salicílico	14063	JMS		2,5 g	3g	3,030 g	Francisca 18.09.2020	Dulce 18-9-20
vaselina sólida	12-015719	labchem		47,5 g	57g	58,029g	Francisca 18.09.2020	Dulce 18.9.20
clobetasol pomada (Dermovate pomada)	422B	gsk		50mg	60g	59,237g	Francisca 18.09.2020	Dulce 18.9.20

Preparação

Preparação	Rubrica do Operador
1. <u>Elaborado de acordo com a técnica de manipulação TMO4</u>	<u>Francisca</u>
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

Embalagem

Tipo de embalagem: Unguator

Capacidade do recipiente: 100 / 140 ml

Material de embalagem	N.º do lote	Origem
<u>Unguator</u>	<u>11602308</u>	<u>gako unguator</u>
	<u>SN: SAAAAA3S4W0</u>	

Operador: Francisca

IMP.10.1



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:
Conservar à temperatura ambiente em embalagem fechada

Operador: Francisca Nina

Prazo de utilização: 90 dias
válido até 18.12.2020

Operador: Francisca Nina

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
Carateres organoléuticos	Cor: Branca Aspeto: Homogéneo	Conforme	Francisca
Verificação da massa	120 ± 5 g	119.581g Conforme	Francisca

Aprovado

Rejeitado

Supervisor: Dulce

18/9/20

Nome, morada e telefone do doente

[Redacted]

Nome do prescriptor

[Redacted]

Anotações

[Redacted]

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Acido salicilico	350 g	5,25	1g	0,021	x 3	x 2,2	= 0,1386
Clobetasol pomada	60 g	6,20	1g	0,1033	x 60	x —	= 6,20
Vaselina sólida	800g	4,84	1g	0,006057	x 58	x 1,9	= 0,5926
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							6,9312

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacéutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base	Pomada prop. dita	100 g	5,05	x 3	= 15,15
valor adicional		20 g	x 5,05	x 0,07	= 7,07
subtotal B					16,16

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Unguentos	1,25	x 1	x 1,2	= 1,5
		x	x 1,2	=
subtotal C				1,5

PREÇO DE VENDÁ AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 37,9686
 + IVA = 1,918
 D = 33,89€

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor

E =

PREÇO FINAL: D + E = 33,89€

Operador: Francisca Nina

Supervisor: _____

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

FARMÁCIA SÃO COSME

Dir. Técnica: **Dr. Carlos Alberto Gama Tavares**

Alameda da Europa, Lote 15, Fração D e E • Tel. 275 331 463 • Fax 275 331 477 • 6200-546 COVILHÃ

N.º 12120

€ 33,89

clobetasol pomada (60g)
ácido salicílico (3g)
Vaselina sólida (qbp 120)

válido até: 18.12.2020

Farmácia São Cosme
Dr. Carlos Alberto Tavares
Avenida 25 Abril, 3 Covilhã
Tel.- 275 331463

N.º de lote - 12120

Prescritor -

Doente -

Clobetasol pomada (60g), ácido salicílico (3g) e
Vaselina sólida (qbp 120g)

Teor substância activa - 2,5% ácido salicílico
0,025% clobetasol

Quantidade dispensada - 120g

Excipientes - Propileno glicol, sesquioxido
de sorbitano e vaselina sólida

Via de administração - Tópica

Data de preparação - 18.09.2020

Prazo de utilização - 30 dias
utilizar até 18.12.2020

Condições de conservação -
Temperatura ambiente, embalg.
fechada

Advertências -
lavar as mãos após uso

Anexo III: Registo de vacina da gripe administrada

Farmacia Sao Cosme	
Alameda Da Europa, L1.15-Fr.D,E	
Telefone: 275331463	Fax: 275331463
NIF: 503187640	

Resumo da Informação Clínica

Monday, October 19, 2020

Episódio : Consultas/129515 - Avaliação em Farmacêutico

Data Episódio : 19-10-2020 **EFR** : Particulares

Profissional : ANA RITA

Clinical Pathway Vacinação contra a Gripe 2020

19-10-2020 - 10:33h ANA RITA

Indique se algum dos seguintes critérios de exclusão é apresentado pelo utente.:
Selecione uma das opções.: Nenhum

Realize, agora, as seguintes questões ao utente.:
Tem antecedentes de alergias a alimentos, medicamentos, vacinas ou ao latex?: Não;
Já teve algum episódio de lipotímia, pânico ou convulsões numa administração de vacinas ou medicamentos?: Não;
Pertence a um grupo prioritário para vacinar?: Nenhum;
Vacinou-se na época passada?: Sim, na Farmácia

Preencha os dados em falta.:

Nome: [redacted];
Sexo: [redacted];
Data de Nascimento: [redacted];
Nº SNS: [redacted];
Data de Administração: 19-10-2020 10:33;
Código Identificador do Serviço: 7021535;
Nº de registo da Vacina (Sifarma): 5726229/INFLUVACTETRA;
Lote: X27;
Prazo de Validade: 210630;
Nº de registo da Vacina: [redacted];
Local de Administração: Braço Esquerdo;
Via de Administração: Intramuscular;
Profissional que Administrou: CARLOS;
Registo de reação anafilática: Não

Assinatura

[redacted]

[redacted]

6391 | 19-10-2020 10:37 1/1

FARMACIA SAO COSME
Alameda da Europa, Lt 15 D/E
6200-546 Covilhã
503187640
NIF:503187640
Dr. Carlos Alberto Gama Tavares
Tel.:275331463
Capital Soc.: 34.000,00 Euros

Confirmo que me foram dadas
informações sobre a vacina que me
foi administrada.

Compreendo os benefícios e as
possíveis reações à vacina e quais
os riscos de não ser vacinado.

Fui informado das razões médicas
para as quais a vacina não está
recomendada.

Compreendo que no caso raro de
reação anafilática será prestado
tratamento de emergência.

Foram-me esclarecidas todas as
minhas dúvidas.

Nome:

Data: 19/10/20

Assinatura:

Anexo IV: Exemplos de medicamentos cedidos em ambulatório e as suas indicações terapêuticas

Medicamento	Indicações terapêuticas
Xolair® (Omalizumab) ⁹⁴	Tratamento da asma alérgica; Tratamento da rinosinusite crónica com polipose nasal.
Nucala® (Mepolizumab) ⁹⁵	Tratamento da asma eosinofílica grave.
Zoladex® (Goserrelina) ⁹⁶	Tratamento da neoplasia prostática hormonodependente; Tratamento da neoplasia da mama hormonodependente; Tratamento da endometriose e fibromiomas uterinos; Reprodução assistida (regulação negativa da hipófise na preparação para a superovulação).
Zometa® (Ácido zoledrónico) ⁹⁷	Prevenção de complicações ósseas (em adultos com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo); Tratamento da hipercalemia induzida por tumores (redução dos níveis de cálcio).
Anastrozol ⁹⁸	Tratamento do cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas.
Ferinject® (Carboximaltose férrica) ⁹⁹	Tratamento da deficiência em ferro (anemia).
Octreotido ¹⁰⁰	Acromegalia; Alívio dos sintomas associados a alguns tumores do TGI; Prevenção de complicações após cirurgia pancreática; Controlo de hemorragias e prevenção de recidivas; Tratamento de tumores hipofisários.
Prolastin® (antitripsina α-proteinase) ¹⁰¹	Tratamento crónico de doentes com deficiência em inibidores da α 1-proteinase em formas particulares

Anexo V: Protocolos de QT/preparações estéreis preparados nos SF durante o estágio curricular

<i>Serviço</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Protocolo</i>	<i>Periodicidade</i>	<i>Pré-medicação</i>	<i>Fármaco</i>
<i>Pneumologia</i>	Carcinoma epidermoide do pulmão	Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v.
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com QT)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg i.v.
		Docetaxel D1 – D8	21 dias	Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Docetaxel 35 mg/m ² i.v.
		Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg/i.v. Ondansetrom 8 mg/i.v.	Gemcitabina 1250mg/m ² i.v. Carboplatina 5 AUC i.v.
	Adenocarcinoma do pulmão	Vinorelbina oral 60 mg/m ²	21 dias	-	Vinorelbina 60 mg/m ² oral
		Pemetrexedo/Carboplatina/ Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg i.v.
		Gemcitabina D1; D8; D15	28 dias	Dexametasona 5 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Gemcitabina 100 mg/m ² i.v.
		Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Pemetrexedo 500 mg/m ² i.v.
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com QT)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg i.v.
	Mesotelioma	Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 3 mg/Kg i.v.
<i>Urologia</i>	Tumor vesical	Mitomicina	6 c. semanais + 6 c. mensais	-	Mitomicina 40 mg intravesical
	Carcinoma in situ da bexiga urinária	Imuno BCG	7 dias	-	Bacilo Calmette-Guerin 1 U. intravesical
	Neoplasia maligna da bexiga	Carboplatina AUC 5 + Gemcitabina (C. urotelial) + Dexametasona 8 mg	21 dias	Dexametasona 12 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Metoclopramida 20 mg i.v	Carboplatina 5 AUC i.v. Gemcitabina 1000 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral

QT	Neoplasia	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Oxaliplatina 5 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 1200 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	Cisplatina + Gramont	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Pantoprazol 40 mg i.v. Dexametasona 12 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Manitol 200 mg/mL i.v. Dexametasona 8 mg oral Cloreto de potássio 10 mL i.v. + Sulfato de magnésio 10 mL i.v. + Cloreto de sódio 500mL i.v.	Fosaprepitant 150 mg i.v. Cisplatina 50 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2000 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v.
	Neoplasia	Trastuzumab SC (mama)	21 dias	Paracetamol 1000 mg oral	Transtuzumab 600 mg s.c.
	Neoplasia da mama metastizado	Paclitaxel	28 dias	Dexametasona 8 mg i.v. Clemastina 2 mg i.v. Ranitidina 50 mg i.v. Metoclopramida 10 mg i.v.	Paclitaxel 80 mg/m ² i.v.
	Neoplasia da próstata metastizada	Docetaxel	21 dias	Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Docetaxel 75 mg/m ² i.v.
	Neoplasia	Cetuximab + FOLFOX 14/14 dias	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Clemastina 2 mg i.v. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Cetuximab 500 mg/m ² i.v. Oxaliplatina 85 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v.
	Neoplasia do reto metastizado	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Dexametasona 8 mg oral	Oxaliplatina 85 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v.

	Neoplasia do cólon metastizado	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Atropina 0,3 mg s.c. Dexametasona 8 mg oral	Bevacizumab 360 mg i.v. Irinotecano 180 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v.
		Bevacizumab + Degramont	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Dexametasona 8 mg oral	Bevacizumab 5 mg/Kg i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v.
	Tumor urotelio vesical	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com QT)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg i.v.
	Neoplasia	Gemcitabina + cisplatina	21 dias	Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 12 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Cloreto de potássio 10 mL i.v. + Cloreto de sódio 500 mL i.v. Manitol 200 mg/mL i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Cisplatina 25 mg/m ² i.v. Gemcitabina 800 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Clemastina 2 mg i.v. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Atropina 0,3 mg s.c.	Cetuximab 500 mg/m ² i.v. Irinotecano 180 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	Paclitaxel + carboplatina (AUC 6) (ovário)	21 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Clemastina 2 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ranitidina 50 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. Carboplatina 6 AUC i.v. Dexametasona 8 mg/m ² oral

	Neoplasia	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Atropina 0,3 mg s.c. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Irinotecano 180 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	FLOT	-	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v.	Irinotecano 180 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	FORFIRINOX	-	Lorazepam 1 mg s.l. Atropina 0,3 mg s.c. Ranitidina 50 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Furosemida 20 mg i.v.	Irinotecano 180 mg/m ² i.v. Oxaliplatina 85 mg/m ² i.v. Levofolinato dissódico 200 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 400 mg/m ² i.v. Fluorouracilo 2400 mg/m ² i.v. Dexametasona 8 mg oral
	Neoplasia	Paclitaxel + cisplatina	21 dias	Lorazepam 1 mg s.l. Ranitidina 50 mg i.v. Clemastina 2 mg i.v. Dexametasona 8 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Manitol 200 mg/mL i.v. Cloreto de potássio 10 mL + Sulfato de magnésio 10 mL + Cloreto de sódio 500 mL i.v.	Fosaprepitant 150 mg/m ² i.v. Paclitaxel 135 mg/m ² i.v. Cisplatina 75 mg/m ² i.v.
Hematologia	Leucemia mieloide aguda sem menção de remissão	Azacitidina 5-2-2	28 dias	Ondansetrom 8 mg i.v.	Azacitidina 75 mg/m ² s.c.
	Linfoma difuso de células grandes B	R-CHOP/21 dias	21 dias	Clemastina 2 mg i.v. Paracetamol 1000 mg i.v. Metilprednisolona 125 mg i.v. Ondansetrom 8 mg i.v. Ranitidina 300 mg oral Prednisolona 100 mg oral	Rituximab 375 mg/m ² i.v. Ciclofosfamida 750 mg/m ² i.v. Doxorrubicina 50 mg/m ² i.v. Vincristina 1,4 mg/m ² i.v.
	Linfoma folicular				
	Linfoma não Hodgkin				

	Linfoma de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8 mg i.v. Paracetamol 1000 mg i.v. Dexametasona 5 mg i.v.	Doxorrubicina 25 mg/m ² i.v. Bleomicina 10 mg/m ² i.v. Vinblastina 6 mg/m ² i.v. Dacarbazina 375 mg/m ² i.v.
	Leucemia linfóide crónica	Rituximab (mensal)	28 dias	Paracetamol 1000 mg i.v. Clemastina 2 mg i.v.	Rituximab 375 mg/m ² i.v.
	AREB (anemia refratária com excesso de blastos)	Azacitidina	28 dias	Ondansetrom 8 mg i.v.	Azacitidina 75 mg/m ² i.v.
	Mieloma múltiplo sem menção de remissão	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	Dexametasona 40 mg i.v.	Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c. Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	-	Alglucosidase alfa 20 mg/m ² i.v.
Oftalmologia	Profilaxia de infeções em doentes com cataratas	Cefuroxima	-	-	Cefuroxima 1 mg/0,1 mL intravítrea
	Edema da retina	Bevacizumab (off label)	-	-	Bevacizumab 0,2 mL intravítrea

Anexo VI: Bolsas disponíveis no CHUCB

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

A.A. – Aminoácidos.