

**Desenvolvimento de um ensaio para a
avaliação *ex vivo* da toxicidade local
de preparações nasais
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Hospitalar
Versão final após defesa**

Mariana Sofia dos Reis Guia

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

Orientador: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves

março de 2022

Dedicatória

A quem sei que teria uma mensagem de orgulho.

A quem posso ver o orgulho de perto.

A mim, por tudo.

“And at last, I see the light...”

— Rapunzel, Tangled

Agradecimentos

Prestes a acabar esta aventura de cinco anos, são muitos os sorrisos que levo comigo.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, pelas ideias, sugestões, paciência, amabilidade e por ser o exemplo que é. Agradeço também ao Professor Doutor Gilberto Lourenço Alves, por ser sempre preocupado, atencioso e com uma palavra motivadora a dar.

À Dra. Sara Domingos e a toda a equipa da Farmácia Covilhã, por me receberem de braços abertos na sua equipa e me passarem os seus valores e conhecimentos. À Vanessa, minha confidente, por me ter acompanhado nesta pequena etapa.

Ao Dr. Jorge Aperta e à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, pelas oportunidades e ensinamentos. Ao Rafael, por me ter acompanhado na descoberta de se a Guarda realmente é mais fria que a nossa querida cidade-neve.

De coração aconchegado, agradeço à minha mãe, ao meu pai, à minha avó Maria e a toda a família que acreditou e apoiou toda esta jornada, mesmo na minha ausência. Sei que continuarão a acompanhar-me na etapa vindoura. Estarei sempre perto.

Aos colegas do grupo de investigação, em especial à Maria, ao Francisco, à Ana e à Lina, por todo o apoio incondicional e por partilharem comigo tantas horas de trabalho.

Às melhores amigas, que acompanharam de perto todos os sabores e dissabores desta aventura, Rita e Micaela, não vos consigo agradecer o suficiente. Que venham muitas mais aventuras. A todos os que têm um lugar especial no meu coração, Margarida, Ivan, Filipa, Jéssica, Sofia, João, António, Diogo, desculpem a minha constante falta de tempo. Espero que saibam que terei sempre algum tempo para uma palavra carinhosa.

Ao meu melhor amigo, ao meu porto-seguro, ao meu namorado. Pedro, por todas as vezes que me fizeste sorrir quando tudo à minha volta se enchia de neblina, obrigada.

Este trabalho foi financiado por verbas do financiamento base (UIDB/00709/2020) e do financiamento programático (UIDP/00709/2020) do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS-UBI), com fundos nacionais inscritos no orçamento da Fundação para a Ciência e a Tecnologia. A realização deste trabalho teve a essencial colaboração do projeto CovidOUT - Spray para reduzir a transmissão nasal de coronavírus, número 69358, financiado pelo Programa Centro 2020.

Resumo

Esta dissertação, constituída por três capítulos, reúne três experiências integrantes da unidade curricular de “Estágio” do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo, correspondente à vertente de investigação, descreve o desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais. O interesse pela via intranasal para entrega de fármacos tanto ao cérebro como a nível sistémico cresceu nos últimos anos. Tipicamente, a segurança pré-clínica de novos medicamentos é testada *in vivo*. Numa tentativa de reduzir a quantidade de animais utilizados, é importante otimizar modelos alternativos. Os modelos *ex vivo* providenciam similaridade bioquímica e biofísica com as condições *in vivo* quando comparados com modelos celulares *in vitro*, sendo uma alternativa rápida e económica. Neste trabalho, procurou otimizar-se um modelo *ex vivo* com mucosa nasal de rato e de porco, usando resazurina para quantificar a viabilidade celular da mucosa. O modelo *in vitro* MucilAir™ foi usado como comparação, sendo testado quanto à resistência elétrica transepitelial, à viabilidade celular (com o ensaio de redução de resazurina) e à libertação de lactato desidrogenase para o meio. Foi também avaliada a possibilidade de normalização de resultados tendo em conta a atividade metabólica inicial e o peso das porções de mucosa. O modelo de mucosa de porco foi preferível ao de rato. Foi possível otimizar procedimentos como o transporte e manutenção da mucosa, como extraí-la e cortá-la, como realizar o ensaio de redução da resazurina sem sofrer influência da hemoglobina presente nos tecidos. São ainda necessárias otimizações futuras, principalmente quanto ao volume de solução de teste a utilizar.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Covilhã, o qual teve início a 1 de março de 2021 e término a 21 de maio de 2021, sob orientação da Dra. Sara Domingos. Neste capítulo são abordadas várias experiências, atividades e conhecimentos adquiridos durante a minha integração na equipa da Farmácia Covilhã. Esta oportunidade permitiu presenciar e participar no quotidiano de um farmacêutico comunitário, vivenciando o seu impacto na comunidade e dentro da própria farmácia.

O terceiro capítulo remete para o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, com início a 24 de maio de 2021 e fim a 9 de julho de 2021. Este estágio foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, pertencente à Unidade Local de Saúde da

Guarda, sob orientação do Diretor do Serviço, o professor Dr. Jorge Aperta. O foco deste capítulo são as várias áreas de uma Farmácia Hospitalar, dando especial ênfase às atividades inerentes ao quotidiano de um farmacêutico hospitalar. Este foi um período de aprendizagem, onde foi possível vivenciar uma área de ação do farmacêutico com a qual tinha tido pouco contacto e que se revelou extremamente interessante e fulcral ao funcionamento de um hospital.

Palavras-chave

Ex vivo; Intranasal; Toxicidade; Porco; Rato; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

Abstract

This dissertation, resulting in three chapters, brings together three experiences part of the “Internship” curricular unit of the Integrated Master’s Degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter, corresponding to the research project, describes the development of an *ex vivo* assay for the evaluation of local toxicity regarding nasal preparations. In recent years, the intranasal route has attracted considerable interest for systemic and brain delivery of drugs. Pre-clinical safety of new medicines is usually tested *in vivo*. To reduce the use of animals, it is important to optimize suitable alternative models. *Ex vivo* models can provide an increased biochemical and biophysical similarity with the *in vivo* conditions when compared to *in vitro* cell culture models, being a rapid and more affordable option. In this study, we optimized an *ex vivo* model with rat and porcine nasal mucosa, using resazurin to measure the mucosa’s viability. The *in vitro* model MucilAir™ was also used as a comparison, being tested with respect to transepithelial electrical resistance, cell viability (resazurin reduction assay) and lactate dehydrogenase release to the medium. The possibility of normalization of results with respect to initial metabolic activity or the weight of the portions of the mucosa used was also evaluated. The porcine model was preferred over the rat. Adequate procedures were achieved regarding the transport and storage of the mucosa, the way to extract and cut them, how to perform the resazurin reduction assay, without influence of the haemoglobin present in the tissues. Further optimization will still be required regarding the optimal volume to use of the test solutions.

The second chapter involves the curricular internship in Community Pharmacy, at Farmácia Covilhã, starting on 1st of March 2021 and ending on 21th of May 2021, under the guidance of Dr. Sara Domingos. This chapter covers various experiences, activities and knowledge transmitted during my integration in the team of Farmácia Covilhã. This opportunity made it possible to witness and participate in the daily life of a community pharmacist, experiencing their impact on the community and within the pharmacy itself.

The third chapter refers to the curricular internship in Hospital Pharmacy, starting on 24th of May 2021 and ending on 9th of July of 2021. This internship was carried out at the Pharmaceutical Services of Hospital Sousa Martins, included in the Local Health Unit of Guarda, under the guidance of the Director of the Service, Professor Dr. Jorge Aperta. This chapter focus on the various areas of a Hospital Pharmacy, with special emphasis

Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais

on the activities inherent in the daily life of a hospital pharmacist. This was a learning period, where it was possible to experience a pharmacist's area of action with which I had little contact and which proved to be extremely interesting and central to the functioning of a hospital.

Keywords

Ex vivo; Intranasal; Toxicity; Pig; Rat; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo I – Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação <i>ex vivo</i> da toxicidade local de preparações nasais	1
1. Introdução	1
1.1. Via intranasal	3
1.2. Modelos <i>ex vivo</i>	4
1.2.1. Mucosa nasal humana e animal.....	5
1.2.2. Ensaio de avaliação de atributos de toxicidade epitelial.....	7
2. Objetivo.....	9
3. Materiais e métodos.....	9
3.1. Ensaio de redução da resazurina	9
3.2. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato.....	10
3.3. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno	12
3.3.1. Transporte e manutenção da mucosa nasal.....	12
3.3.2. Comparação da viabilidade da mucosa nasal respiratória e olfativa suína	13
3.3.3. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de septo de suíno	13
3.4. Recepção e cultura do modelo MucilAir™.....	15
3.5. Medição do TEER	16
3.6. Ensaio de citotoxicidade no modelo MucilAir™.....	16
3.7. Ensaio de LDH	18
3.8. Análise estatística.....	18
4. Resultados e discussão.....	19
4.1. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato.....	19
4.2. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno	20
4.3. MucilAir™.....	32
5. Conclusões e perspectivas futuras.....	34
Referências.....	36

Capítulo II – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária...	41
1. Introdução.....	41
2. Grupo Holon e as suas particularidades	42
3. O impacto da COVID-19.....	42
3.1. Caracterização da doença e agente patogénico	42
3.2. Influência da COVID-19 nas farmácias comunitárias, especificamente, na Farmácia Covilhã.....	43
3.3. “Programa de testagem Cruz Vermelha Portuguesa - Ensino Superior” na Universidade da Beira Interior	44
4. Localização geográfica e tipologia de utentes da farmácia	45
5. Organização da Farmácia.....	46
5.1. Horário de funcionamento	46
5.2. Quadro de pessoal da Farmácia e respetivas funções	47
5.3. Espaço físico da Farmácia	49
5.3.1. Espaço exterior	49
5.3.2. Espaço interior	50
5.4. Equipamentos e recursos informáticos da Farmácia	52
6. Informação e Documentação Científica.....	53
6.1. Informação e Documentação Científica Geral.....	53
6.2. Informação e Documentação Científica disponibilizada pelo grupo Holon às suas farmácias	53
7. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	54
8. Aprovisionamento e Armazenamento.....	55
8.1. Seleção de fornecedores	55
8.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde.....	56
8.3. Receção de encomendas	57
8.4. Devolução de medicamentos e produtos de saúde.....	59
8.5. Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde.....	60
8.6. Controlo de prazos de validade de medicamentos e produtos de saúde	62
9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	62

10.	Dispensa de Medicamentos	64
10.1.	Dispensa de MSRM	65
10.1.1.	Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP).....	70
10.1.2.	Regimes de participação.....	71
10.1.3.	Dispensa ao abrigo de um protocolo	72
10.1.4.	Receituário e faturação	73
10.1.5.	Projeto de Proximidade	74
10.2.	Dispensa de MNSRM	75
11.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	76
12.	Outros cuidados de saúde e serviços prestados.....	79
12.1.	Serviços.....	79
12.2.	Campanhas promocionais	84
12.3.	Intervenções na comunidade	84
13.	Preparação de Medicamentos.....	85
13.1.	Preparações extemporâneas.....	85
13.2.	Preparação de medicamentos manipulados.....	86
14.	Conclusão.....	89
	Referências.....	91

Capítulo III – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar 99

1.	Introdução	99
2.	O impacto da COVID-19	99
3.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	100
3.1.	Caracterização dos Serviços Farmacêuticos do HSM	100
3.2.	Recursos Humanos	103
3.3.	Aprovisionamento.....	103
3.4.	Seleção.....	104
3.5.	Sistemas e Critérios de aquisição	104
3.6.	Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	107

3.7. Armazenamento	108
4. Distribuição.....	110
4.1. Distribuição Tradicional.....	111
4.2. Reposição por <i>stocks</i> nivelados	111
4.3. Distribuição por Pedidos Extra-Perfil e Pedidos Urgentes	112
4.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)	112
4.5. <i>Stocks</i> avançados dos SF	114
4.6. Distribuição a Doentes em Ambulatório	115
4.7. Medicamentos sujeitos a controlo especial	118
4.7.1. Estupefacientes e Psicotrópicos	118
4.7.2. Hemoderivados	119
4.8. Distribuição para Cuidados Primários	121
5. Produção e Controlo.....	122
5.1. Preparação de Nutrição Parentérica.....	122
5.2. Reconstituição de Fármacos citotóxicos	123
5.3. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis.....	127
5.4. Reembalagem	128
6. Informação e Atividades de Farmácia Clínica	129
7. Farmacovigilância e Gestão de Risco	130
8. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	130
9. Nutrição assistida.....	131
10. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica	132
11. Acompanhamento da visita médica	134
12. Atividades farmacêuticas na enfermaria.....	134
13. Informação e Documentação	135
14. Comissões técnicas.....	135
15. Conclusão	137
Referências	138

Apêndices	143
1. Preparação e estudo de formulações de fosfenitoína e fenitoína	143
1.1. Introdução.....	143
1.2. Objetivo	144
1.3. Materiais e métodos	144
1.4. Resultados e discussão	147
1.5. Conclusão	150
Referências.....	150
2. Participação no XVI Simpósio Anual CICS-UBI	151
2.1. Póster científico apresentado.....	151
2.2. Certificado referente à apresentação do póster científico.....	152
Anexos	153
Anexo 1 – Tabela A2 – Critérios para interpretação dos resultados obtidos com o modelo MucilAir™ (Epthelix, comunicação escrita).....	153
Anexo 2 – Guia de referência rápida - PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE da marca Abbott.....	153
Anexo 3 – Gráficos obtidos pelo <i>software</i> g-log®, relativos à temperatura e teor de humidade registado pelos termohigrómetros nos vários frigoríficos, armazém, robô e zona de atendimento.....	154
Anexo 4 – Situações clínicas passíveis de automedicação (Anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho).	157
Anexo 5 – Fotografias de um PIM para demonstração do serviço aos utentes.....	158
Anexo 6 – Questionário fornecido pelo grupo Holon, adaptado do The Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form, para a avaliação do grau de risco de diabetes mellitus tipo 2.	159
Anexo 7 – Prescrição médica relativa a uma solução oral de cloridrato de propranolol (10 mg/mL).....	160
Anexo 8 – Prescrição médica relativa a pomada de vaselina salicilada.	161
Anexo 9 – Documento em formato Excel relativo à solução oral de cloridrato de propranolol a 10 mg/mL (medicamento manipulado).....	162

Anexo 10 – Documento em formato Excel relativo à pomada de vaselina salicilada (medicamento manipulado).....	164
Anexo 11 - Tabela A3 - Plano de Estágio em Farmácia Hospitalar e respetivos orientadores.	166
Anexo 12 – Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, necessário para a aquisição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos.	167
Anexo 13 – Lista de Medicamentos de Alerta Máximo existentes nos SF do HSM.....	168
Anexo 14 – Lista de Medicamentos LASA existentes nos SF do HSM.	173
Anexo 15 – Etiqueta de uma solução injetável de amiodarona.....	175
Anexo 16 – Cartão de utente para registo das dispensas de medicamentos em ambulatório.....	175
Anexo 17 – Formulário para registo interno referente ao registo mínimo dos doentes sob Terapêutica Biológica.	176
Anexo 18 – Formulário de “movimentos de produtos farmacêuticos para o exterior”.	177
Anexo 19 – Lista de medicamentos estipulados para o serviço de psiquiatria em regime de entrega ao domicílio.	178
Anexo 20 – Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, necessário para a requisição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos.....	179
Anexo 21 – Tabelas para verificação dos níveis de <i>stock</i> de estupefacientes e psicotrópicos.	180
Anexo 22 – Impresso para a requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados.....	182
Anexo 23 – Etiqueta de um medicamento citotóxico.	184
Anexo 24 – Fichas de preparação de uma solução oral de Furosemida 2 mg/mL, xarope comum, uma suspensão para bochechos de Nistatina Composta e uma suspensão oral de nitrofurantoína 5 mg/mL.	185

Lista de Figuras

Figura 1 – Esquematização da conversão de resazurina em resorufina pelas células viáveis.	8
Figura 2 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato.	11
Figura 3 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato após incubação com os compostos a teste.	11
Figura 4 - Disposição da placa de 96 poços no ensaio de verificação da viabilidade das várias porções de mucosa nasal suína.	13
Figura 5 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal suína.	14
Figura 6 - Disposição da placa de 96 poços na terceira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno.	15
Figura 7 – Percentagem de viabilidade (com base nos resultados de fluorescência) obtidos no primeiro ensaio com mucosa nasal de rato.	19
Figura 8 - Comparação da viabilidade inicial das várias regiões de mucosa nasal de porco.	21
Figura 9 - Percentagem de viabilidade (com base nos resultados de fluorescência) obtidos no primeiro ensaio com mucosa nasal de suíno.	21
Figura 10 - Comparação dos métodos de conservação de mucosa nasal suína.	22
Figura 11 - Comparação da viabilidade de várias porções de mucosa conservadas a 4 °C.	23
Figura 12 - Porções de mucosa nasal cortadas com um biótomo de 3 mm de diâmetro.	24
Figura 13 - Retas de calibração de várias concentrações de resazurina.	25
Figura 14 - Porções de mucosa nasal de suíno cortadas com um biótomo de 5 mm de diâmetro.	26

Figura 15 - Percentagem de viabilidade, tendo em conta a fluorescência, obtidas na terceira tentativa do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal suína.....	26
Figura 16 - Nomeação e cortes das várias porções de mucosa nasal do septo.	28
Figura 17 - Variabilidade intra e intermucosas de diferentes suínos.	28
Figura 18 - Influência da hemoglobina nas leituras dos valores de absorvância e fluorescência.....	29
Figura 19 - Percentagem de viabilidade, tendo em conta a fluorescência, de um novo ensaio com 50 µL de soluções de teste aplicadas.	30
Figura 20 - Resultados relacionados com a massa das porções de mucosa.	31
Figura 21 - Resultados obtidos com o modelo MucilAir™.	33
Figura A1 - Reta de calibração para soluções de fosfenitoína.	147
Figura A2 – Caracterização da formulação A a diferentes concentrações de pré-concentrado e diferentes temperaturas.	148

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Covilhã e respectivas funções e departamentos.	48
Tabela A1 - Resultados de osmolalidade. Os resultados de osmolalidade apresentados são a média de três replicados. KRB = Krebs-Ringer Buffer, do inglês, a pH 7,2.	149
Tabela A2 – Critérios para interpretação dos resultados obtidos com o modelo MucilAir™ (Epthelix, comunicação escrita).....	153
Tabela A3 - Plano de Estágio em Farmácia Hospitalar e respetivos orientadores.	166

Lista de Acrónimos

ANOVA	Análise de variância, do inglês <i>analysis of variance</i>
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
COVID-19	Do inglês, <i>Coronavirus Disease 2019</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DMEM	Do inglês, <i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
EVOM	Do inglês, <i>Epithelial Volt/Ohm (TEER) Meter</i>
FEFO	Do inglês, <i>First-Expire, First-Out</i>
FIFO	Do inglês, <i>First-In, First-Out</i>
HEPES	Ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazina-N'-2-etanossulfónico
HSM	Hospital Sousa Martins
KRB	Do inglês <i>Krebs-Ringer buffer</i>
LASA	Do inglês <i>look-alike, sound-alike</i>
LDH	Lactato desidrogenase, do inglês <i>lactate dehydrogenase</i>
MEP	Medicamento(s) psicotrópicos e estupefacientes
MNSRM	Medicamento(s) não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamento(s) não sujeito(s) a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MSRM	Medicamento(s) sujeitos a receita médica
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido, do inglês, <i>nicotinamide adenine dinucleotide-H</i>
PBS	Tampão salino de fosfato, do inglês <i>phosphate-buffered saline</i>
PDI	Índice de polidispersão, do inglês <i>polydispersity index</i>
PED	Prescrição Eletrónica Desmaterializada
PEM	Prescrição Eletrónica Materializada
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa ao medicamento
RFU	Unidades relativas de fluorescência, do inglês <i>relative fluorescence units</i>
SARS-CoV-2	Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2</i>
SDS	Dodecil sulfato de sódio, do inglês <i>sodium dodecyl sulfate</i>

SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TEER	Resistência elétrica transepitelial, do inglês, <i>transepithelial electrical resistance</i>

Capítulo I – Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais

1. Introdução

Nos últimos anos, a via intranasal tornou-se cada vez mais interessante e útil, devido à demonstração do seu potencial para a entrega de fármacos a nível sistémico e ao sistema nervoso central, além da típica entrega com o intuito de uma ação local^{1,2}. Esta via torna-se especialmente interessante em casos onde a dose de fármaco a administrar é pequena e a sua administração oral pouco biodisponível, por exemplo devido a um metabolismo hepático de primeira passagem demasiado extenso³. Assim, o desenvolvimento de novas preparações nasais tornou-se essencial, por forma a aproveitar todas as vantagens e possibilidades que esta via de administração de fármacos tem para oferecer. Para que estas preparações avancem no seu desenvolvimento e prossigam para fases de estudo posteriores, é importante comprovar a sua segurança. No caso das preparações nasais, é importante ter em consideração que certos componentes das formulações podem danificar o epitélio nasal ou até comprometer o mecanismo mucociliar característico da cavidade nasal³.

Os estudos direcionados para a avaliação da segurança (ou toxicidade) de formulações e excipientes procuram identificar propriedades farmacodinâmicas indesejadas que possam ter impacto relevante na segurança da preparação aquando da sua utilização no ser humano, avaliar efeitos adversos de uma formulação observados em ensaios clínicos ou toxicológicos ou ainda investigar o mecanismo pelo qual esse determinado efeito se observa⁴. Esta avaliação da toxicidade é de extrema importância nas fases mais precoces do desenvolvimento de formulações e preparações com vista à criação de um novo veículo ou medicamento, onde os excipientes a utilizar devem ser avaliados, uma vez que, caso se verifique que algum dos componentes da formulação não é seguro, essa informação influencia drasticamente o progresso de desenvolvimento do medicamento ou veículo em questão⁵.

Segundo a *guideline* da Agência Europeia de Medicamentos, ou *European Medicines Agency*, intitulada *ICH Topic S7A – Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals*, nos períodos iniciais do desenvolvimento de uma determinada preparação podem ser feitos estudos de segurança mais gerais, podendo ser utilizados estudos com recurso a modelos *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*⁴. Estes modelos de estudo com

recurso a animais devem respeitar o princípio dos 3Rs, definido em 1956 por Russell e Burch, procurando assim⁶:

1. Substituir (*Replacement*) ou evitar o uso de animais vivos, sempre que seja possível aplicar uma alternativa, seja esta linhas celulares, células ou tecidos de animais ou humanos, programas matemáticos, modelos computacionais ou métodos físico-químicos;
2. Reduzir (*Reduction*) ao mínimo o número de animais utilizados por ensaio, através da melhoria do *design* experimental ou utilizando tecnologias que permitam um estudo longitudinal com um menor número de animais, garantindo resultados fidedignos;
3. Refinar (*Refinement*) a metodologia do estudo a realizar por forma a minimizar a dor, sofrimento, stress ou sequelas a que os animais sejam sujeitos, devendo ser tido em conta todo o processo associado ao estudo com animais (manutenção do animal, condições ambientais, anestésicos ou analgésicos utilizados).

Tendo em conta o princípio supracitado, é importante estudar e melhorar modelos de estudo alternativos que permitam respeitar o princípio dos 3Rs enquanto permitem a verificação adequada da toxicidade das formulações em desenvolvimento. Os modelos *in vitro* são uma opção viável no que concerne ao respeito pelo princípio dos 3Rs, mas as condições oferecidas por estes modelos podem diferir drasticamente das condições existentes *in vivo*, o que poderia resultar em falhas na perceção do carácter promissor, seguro ou eficaz das formulações a testar, assim como esconder ou desvalorizar problemas e incompatibilidades das mesmas com o tecido vivo⁷. Já os modelos *ex vivo* têm um particular interesse quando comparados com modelos *in vitro* e *in vivo*, uma vez que se processam mais rapidamente, com recurso a menos animais que os modelos *in vivo*, permitindo um processo mais simples, sem manutenção de culturas celulares por longos períodos de tempo⁸. Além disso, as condições bioquímicas e biofísicas obtidas com os modelos *ex vivo* apresentam uma maior proximidade com o ambiente biológico *in vivo*, sendo mais eficientes tanto em termos monetários como em termos de tempo dispendido⁷.

Considerando as vantagens inerentes à utilização da via intranasal e, ainda, o recurso a modelos *ex vivo* para a avaliação da segurança e toxicidade de formulações, é conveniente desenvolver, estudar e melhorar um ensaio que permita estudar estes parâmetros e que permita, numa fase inicial de desenvolvimento, despistar formulações e/ou excipientes potencialmente tóxicos para a via de administração a utilizar⁹⁻¹¹.

1.1. Via intranasal

A via intranasal tem um vasto histórico de utilização para a administração de fármacos indicados para o tratamento de sintomatologia local associada a patologias como rinite alérgica ou infecções do trato respiratório^{1,12}. Contudo, desde o final do século XX, a via intranasal ganhou um interesse considerável aquando da perceção do seu potencial para a entrega de fármacos a nível sistémico e, inclusive, ao sistema nervoso central, de uma forma não invasiva^{1,2}. Esta via mostrou-se particularmente importante para compostos com potente atividade farmacológica, mas que enfrentam vários desafios aquando da sua administração pela via oral, a via mais comum e prática. Desafios como instabilidade nos fluídos do trato gastrointestinal, fraca absorção a nível intestinal ou metabolização extensa pelo fenómeno de primeira passagem hepático limitam a biodisponibilidade oral de fármacos polares, proteínas ou péptidos pela via oral, tornando-os candidatos para a administração pela via intranasal¹³.

Assim, a via intranasal apresenta várias vantagens que a enaltecem: permite a passagem direta e rápida de fármacos para a corrente sanguínea, evitando o metabolismo de primeira passagem hepática, graças à grande área, rica vascularização e permeabilidade da mucosa nasal, garantindo assim uma maior biodisponibilidade, permitindo a utilização de doses menores e, eventualmente, levando a menos efeitos adversos^{1,2,12-18}; possibilidade de entrega direta de fármacos ao sistema nervoso central pelos neurónios olfativos ou pelo nervo trigémeo^{1,2,13-15,17-19}; permite uma administração de fármacos por uma via não invasiva, algo que permite garantir um maior conforto aos doentes, facilitando a sua utilização em casos de urgência e promovendo a autonomia do doente aquando da necessidade de administração^{1,2,12-16,18} e ainda potencial para desenvolver imunidade local e sistémica, aquando da utilização desta via para a administração de vacinas^{1,12-15}.

Os desafios inerentes à entrega de fármacos por esta via estão associados principalmente à necessidade de realizar a travessia da mucosa nasal, sendo a camada epitelial da mucosa a primeira barreira a enfrentar, sofrendo influência dos parâmetros físico-químicos e farmacêuticos do fármaco e da formulação na qual este se encontra incorporado^{10,13,20}. A formulação de fármacos polares ou de maior massa molar necessita frequentemente de promotores da permeação e deve ser feita tendo em conta o baixo volume que a mucosa nasal consegue albergar em cada administração, o que pode gerar problemas para a solubilização do fármaco^{2,13,16,18}. Adicionalmente, as características fisiológicas e patológicas (caso existam) do doente influenciam a entrega de fármacos pela via intranasal, através da presença de enzimas, *clearance* mucociliar (diminui o

tempo de retenção da formulação na cavidade nasal), baixo pH da mucosa nasal, congestão ou rinorreia e variabilidade interindividual^{2,13}.

Em suma, apesar de alguns entraves associados a esta via, as vantagens são vastas e claras, tornando-a promissora e digna de estudo.

1.2. Modelos *ex vivo*

A expressão “*ex vivo*” refere-se à utilização de um órgão, células ou tecidos fora de um corpo vivo, recorrendo-se comumente a animais de matadouro como porcos e ovelhas, mas também a coelhos, ratos, macacos e até humanos^{2,9,21}. Os modelos *ex vivo* são ferramentas extremamente úteis para avaliar várias características de formulações, tendo utilidade a nível farmacodinâmico, farmacocinético e de desenvolvimento farmacêutico¹¹. É possível compreender a sua interação com tecidos vivos, a nível de permeação e/ou difusão através de uma determinada membrada (por exemplo, uma mucosa), eventuais processos metabólicos, mecanismos de efluxo, permitindo também verificar a sua segurança ou toxicidade para com o tecido exposto à formulação, numa fase precoce do desenvolvimento de novas formulações, precedente a análises *in vivo* ou estudos de eficácia^{2,11,22–24}. Tratam-se de modelos rentáveis economicamente, garantindo uma enorme semelhança com as condições reais experienciadas num organismo vivo graças à sua complexidade estrutural, ultrapassando assim alguns desafios enfrentados por outros modelos *in vitro*⁷. Simultaneamente, tornam possível a redução do número de animais utilizados em ensaios pré-clínicos, diminuindo também o seu sofrimento associado, com claros benefícios a nível ético^{8,11}. Estes modelos possibilitam ainda uma grande reprodutibilidade assim que um protocolo adequado é definido¹¹.

As aplicações destes modelos são vastas e vão muito além de verificações pré-clínicas de formulações. Por exemplo, Tulinski e colaboradores descreveram um modelo *ex vivo* com mucosa nasal suína cujo intuito seria estudar a colonização de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina na mucosa nasal de suínos²⁵ e tendo, também, Teresita Bellido e Jesus Delgado-Calle estudado vários modelos *ex vivo* por forma a estudar a biologia do osso²⁶, entre muitos outros exemplos.

Mesmo com uma vasta lista de vantagens e aplicações, estes modelos estão limitados à viabilidade temporal do tecido (resistindo apenas por um curto período de tempo), à espessura do epitélio nasal, à falta de movimento de fluido intersticial na matriz extracelular do tecido, à necessidade de definição de um protocolo de utilização que pode ter um grau elevado de complexidade, ao respeito pelos princípios éticos, às espécies de

animais dadoras adequadas e estando ainda limitados ao facto de ainda não serem capazes de substituir completamente os modelos *in vivo* utilizados^{2,11,27}.

Apesar de serem necessários estudos *in vivo* para posterior validação dos resultados obtidos nos modelos *ex vivo*, se atentarmos no facto da avaliação pré-clínica de formulações a serem usadas em seres humanos ser essencial e auxiliar na priorização das melhores formulações, é compreensível o interesse existente na melhoria de ensaios pré-clínicos, já que não existe atualmente um modelo que possa fornecer toda a informação pré-clínica necessária para priorizar uma determinada formulação em detrimento de outras^{8,11}.

1.2.1. Mucosa nasal humana e animal

Aquando da utilização de um animal para a construção de um modelo *ex vivo*, é necessário ter em consideração as semelhanças e diferenças que existem entre o tecido animal e humano. No caso da mucosa nasal, esta é composta por epitélio escamoso, respiratório, transicional e olfativo^{10,28}. A maioria dos locais de ligação de substâncias que permitem a sua absorção para a corrente sanguínea encontram-se no epitélio respiratório e olfativo¹⁰.

Todos os animais comumente usados em estudos relacionados com a mucosa nasal têm a importante semelhança de, na constituição do seu epitélio nasal, contarem com a presença de todos os subtipos de epitélio também presentes na mucosa nasal humana, com algumas diferenças de espessura e proporção^{28,29}.

Ao recorrer a um modelo de estudo, é proveitoso utilizar um modelo que tenha uma mistura heterogénea de tipos celulares, uma vez que representam mais adequadamente a complexidade da mucosa nasal¹⁰. Neste âmbito, modelos *ex vivo* que usam explantes de mucosa respiratória ou olfativa de animais como ratos, bovinos, ovelhas, coelhos, porcos, entre outros, são mais vantajosos, completos e com uma maior capacidade de mimetizar as condições *in vivo*, quando em comparação com modelos *in vitro* que recorram a linhas celulares^{9,10}.

Aquando do estudo e escolha do modelo animal a utilizar, é necessário considerar que existem não só diferenças entre espécies, mas também diferenças em relação à espécie humana. As principais diferenças a considerar estão relacionadas com a anatomia e morfologia das diferentes cavidades nasais, assim como diferenças ao nível da constituição celular do epitélio nasal^{9,29}.

Entre várias espécies é possível observar diferenças de tamanho da própria cavidade nasal, assim como diferentes graus de complexidade em relação aos cornetos que a constituem (estruturas salientes nas paredes da cavidade nasal). Este facto contribui para diferenças a nível da relação entre o volume e a área de superfície da cavidade nasal, diferenças a nível do fluxo de ar, da deposição de partículas na cavidade nasal e ainda da dose de formulações ou outros contaminantes a que as diferentes células do epitélio nasal são expostas²⁹.

Dentro dos vários animais passíveis de serem utilizados como modelo *ex vivo* de estudo neste tipo de trabalho, o rato e o porco foram escolhidos como modelos a estudar pelo seu fácil acesso e por serem modelos frequentemente abordados na literatura^{9,10,29-31}.

O rato é um modelo animal largamente estudado pela comunidade científica. Quanto à cavidade nasal, esta é mais complexa que a dos humanos e garante ao rato uma capacidade olfativa muito mais apurada quando comparado com a humana (o epitélio olfativo ocupa uma percentagem maior da cavidade nasal do rato que a do humano²⁹). Isto deve-se ao facto de, para estes animais, o olfato ser a prioridade da função nasal, enquanto nos humanos a prioridade é a respiração²⁸.

Outra diferença considerável entre a mucosa nasal do rato e do humano está relacionada com a distribuição do epitélio nasal ao longo da cavidade nasal, onde a presença de epitélio transicional no rato se limita às paredes laterais anteriores da cavidade. Este pode ser um ponto importante, já que o epitélio transicional pode ser especialmente sensível a irritantes, sendo por isso relevante o local de excisão da mucosa a estudar²⁹.

Vasta é a aplicabilidade do rato enquanto modelo de estudo de mucosa nasal, sendo descrito em vários casos na literatura. J.D. Kilgour, S.A. Simpson, D.J. Alexander, C.J. Reed (1999) descreveram um modelo baseado em tecido dos cornetos da cavidade nasal de rato, verificando a perda de adenosina trifosfato e potássio intracelular como indicação de toxicidade³². Também foi descrito um estudo recorrendo à mucosa nasal de ratos, com o intuito de verificar os efeitos da curcumina na recuperação de feridas nessa mesma mucosa, entre muitos outros³³. Pelo pequeno porte e fino epitélio, o rato é um animal que requer um trabalho mais cuidadoso, moroso e bastante delicado²⁸.

Atentando ao porco, apesar de ser um animal com elevados custos e necessidade de um grande espaço graças ao seu grande porte, este problema não se coloca quando se recorre a animais abatidos para consumo humano. Apresenta um sistema respiratório bastante semelhante ao humano, tornando-o num ótimo candidato a modelo de estudo³⁴. A utilização do porco enquanto modelo de estudo para as mais distintas formas de entrega

de fármacos tem sido amplamente descrita na literatura. Por apresentar uma grande semelhança aos níveis bioquímicos, histológicos, anatômicos e fisiológicos com o ser humano, o porco tem sido um animal usado em estudos relacionados com a entrega de fármacos por via oral, transdérmica, ocular, entre outras⁹. C. Wadell, Erik Bjork e Ola Camber (1999) examinaram diferentes tipos de mucosa nasal suína, tendo verificado que a sua morfologia era comparável à da mucosa nasal humana, pois ambas as mucosas apresentavam células ciliadas e não-ciliadas, células basais, calciformes e serosas, tendo também verificado esta similaridade por estudos eletrofisiológicos⁹.

Apesar das promissoras similaridades, a extrapolação de dados obtidos com recurso a animais acaba por ser dificultada pela complexidade e diversidade da cavidade nasal entre as espécies. Ao utilizar estes modelos de mucosa animal para avaliar a toxicidade de formulações ou compostos, é importante compreender as diferenças de dose-resposta entre as várias espécies por forma a conseguir compreender os dados obtidos e extrapolá-los para a espécie humana de forma segura³⁵.

1.2.2. Ensaios de avaliação de atributos de toxicidade epitelial

Por forma a avaliar a toxicidade das formulações ou soluções teste aplicadas sobre um epitélio são necessários métodos que permitam detetar e quantificar essa toxicidade. Existem vários métodos descritos na literatura que avaliam diferentes parâmetros e características celulares em prol da quantificação da toxicidade epitelial exercida. Alguns exemplos destes métodos são a redução de brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio (MTT), o ensaio com o vermelho-neutro e a redução de resazurina^{36,37}. Estes métodos procuram quantificar o metabolismo geral ou a atividade enzimática presente nas células como marcador da viabilidade celular³⁶. O ensaio de redução de resazurina foi um dos utilizados neste trabalho. Tal como o nome indica, recorre à resazurina, um indicador que permeia as células, comumente utilizado para verificar a viabilidade celular. Este composto é facilmente dissolvido em tampões fisiológicos e aplicado diretamente em culturas celulares³⁶. As células viáveis metabolizam a resazurina a resorufina, criando uma alteração de tonalidade de azul escuro (pico de absorção da resazurina a 600 nm) a rosa (pico de absorção da resorufina a 570 nm) e aumento da fluorescência, com intervalos de excitação a 540-570 nm e emissão a 580-610 nm^{36,38,39}. Nesta gama de comprimentos de onda (λ), a resazurina é um composto com fraca fluorescência. Já a resorufina apresenta fluorescência significativa, pelo que a quantificação da fluorescência de uma amostra (um poço) é proporcional ao grau de metabolização total pelas células viáveis presentes³⁶. Esta conversão de resazurina em resorufina está esquematizada na figura 1.

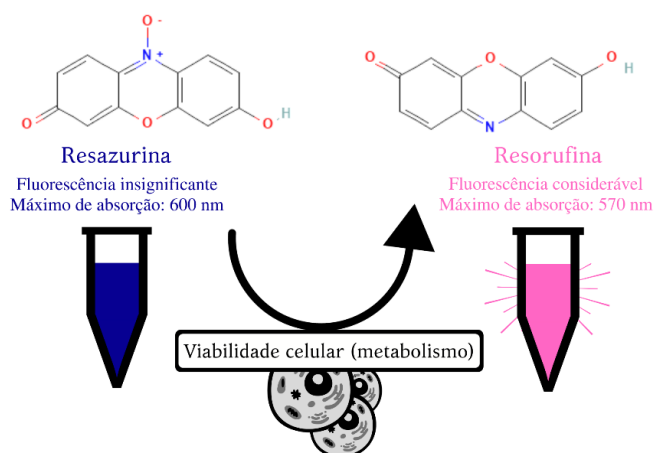


Figura 1 – Esquemática da conversão de resazurina em resorufina pelas células viáveis^{36,38}. Adaptado de “Cell Viability Assays”, em *Assay Guidance Manual*³⁶, com estruturas da plataforma PubChem⁴⁰, criada na plataforma Canva.

Outro método relacionado com a atividade enzimática é o método da lactato desidrogenase (LDH, do inglês *lactate dehydrogenase*), uma enzima citoplasmática^{41,42}. A LDH tem a capacidade de converter NADH (dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido, do inglês, *nicotinamide adenine dinucleotide-H*) em NAD (forma oxidada) e um próton, e ainda piruvato a lactato (e vice-versa, numa reação reversível). Aquando de danos na membrana celular por apoptose, necrose ou outros tipos de dano celular, a LDH é libertada para o meio de cultura⁴¹. A um λ de 340 nm, há um aumento da absorvância devido ao aumento da concentração de NADH, proporcional à concentração de LDH presente⁴³. Caso se adicione NADH e piruvato ao meio de cultura contendo a enzima, o inverso é verificado, havendo um decréscimo de absorvância neste λ . Assim sendo, é possível quantificar esta enzima com recurso a um espectrofotómetro com capacidade de leitura a 340 nm.

Também existem métodos indiretos como o ensaio de proteínas, onde a viabilidade celular é quantificada indiretamente, por medição do conteúdo proteico restante de células viáveis após lavagem das placas contendo essas mesmas células³⁷.

Além do metabolismo celular ou atividade enzimática, pode ser avaliada a estrutura e polarização de um epitélio com estudos eletrofisiológicos de avaliação das diferenças de potencial⁹, assim como a medição dos valores da resistência elétrica transepitelial (TEER, do inglês *transepithelial electrical resistance*). A avaliação do TEER é um método largamente usado pois permite quantificar a integridade das *tight junctions*, não danificando as células avaliadas⁴⁴. É um método extremamente sensível e viável para avaliar a integridade das *tight junctions* e da própria monocamada celular, dando a perceber a condutância iónica do transporte paracelular em monocamadas epiteliais⁴⁴.

2. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho de investigação foi desenvolver e otimizar um ensaio *ex vivo* que permita avaliar a citotoxicidade sobre o epitélio nasal de preparações destinadas à administração por via intranasal, com base no ensaio de redução da resazurina.

De forma mais específica pretendeu-se determinar:

- A espécie mais vantajosa, entre rato e suínos;
- Se haveriam diferenças de sensibilidade entre zonas diferentes do epitélio, nomeadamente epitélio olfativo e respiratório, e qual o mais adequado ao ensaio;
- Quais as condições ideais de transporte e armazenamento da mucosa nasal;
- Qual o método de corte mais eficaz e homogéneo;
- Perceber se existiriam fatores interferentes no ensaio, quais e como contorná-los.

Secundariamente, pretendeu-se avaliar o modelo comercial alternativo de tecido humano cultivado *in vitro* MucilAir™ (Epithelix Sàrl, Genève – Suíça) que permite a conjugação de outros indicadores de toxicidade para além do ensaio de redução da resazurina, nomeadamente a medição do TEER e de quantificação da libertação da LDH, com o objetivo secundário de comparar o ensaio *ex vivo* com um modelo *in vitro* comercial, de células bem diferenciadas.

3. Materiais e métodos

3.1. Ensaio de redução da resazurina

Para a preparação da solução mãe, o sal sódico de resazurina (Alfa Aesar, Estados Unidos da América) foi dissolvido em tampão salino de fosfato (PBS, do inglês *phosphate-buffered saline*, [NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM e KH₂PO₄ 2,0 mM]), sob agitação magnética, protegida da luz e esterilizada por filtração com um filtro de acetato de celulose (0,22 µm) em câmara de fluxo laminar. A concentração desta solução mãe foi determinada por espectrofotometria, através da sua diluição em 100× em PBS e leitura da absorvância a 570 e 600 nm. A concentração de resazurina oxidada e a percentagem de resazurina reduzida foram calculadas através dos coeficientes de extinção molar de cada uma das formas de resazurina.

Durante as sucessivas experiências foram usadas diferentes condições experimentais e de análise da redução da resazurina. A solução de resazurina foi preparada por diluição em KRB (do inglês *Krebs-Ringer buffer*, [NaH₂PO₄·H₂O 1,5 mM, Na₂HPO₄ 0,83 mM,

KCl 4,56 mM, NaCl 119,78 mM, MgCl₂·6H₂O 1,67 mM, NaHCO₃ 15 mM, D-glucose anidra 10 mM e uma solução de CaCl₂·2H₂O (1M) 1,2 mM]), pH 7,2, a concentrações que variaram entre 30 e 50 µM e a determinação da sua redução foi preferencialmente feita por avaliação da fluorescência. Os valores de fluorescência foram registados no início, durante e no fim do período de ensaio. A estes valores, retirou-se o valor de fluorescência obtido nos poços da placa de 96 poços que correspondiam ao branco (solução de resazurina, sem tecido), fazendo, de seguida, uma normalização fim/início, onde se realizou o quociente entre os valores obtidos no final dos ensaios e os valores obtidos previamente ao tratamento. Estes valores foram também normalizados tendo em conta as médias do controlo negativo (poços apenas com mucosa, KRB e resazurina), dividindo o valor obtido da normalização fim/início pela média do controlo negativo (após normalização), multiplicando por 100, por forma a apresentar os resultados em forma percentual de metabolização da resazurina (viabilidade).

Para confirmar a zona de linearidade da absorvância da solução de resazurina, foram preparados cinco padrões, através de uma solução de stock de resazurina 534 µM, por forma a construir uma reta de calibração que permitisse verificar a linearidade. Os padrões tinham 4,6, 9, 23, 32 e 46 µM de concentração de resazurina e foram colocados 180 µL de cada padrão em 12 poços, fazendo 24 poços de branco (solução de KRB) e ainda 12 poços vazios (para verificar a absorvância do plástico). Foi lida a absorvância dos padrões a 600 e a 570 nm, com recurso a um espectrofotómetro capaz de ler placas de 96 poços.

3.2. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato

O primeiro ensaio realizado em prol da otimização da técnica metodológica a utilizar começou com o sacrifício de um rato macho de 3 meses para outro projeto, tendo sido aproveitada a sua cavidade nasal para este ensaio. Procedeu-se à abertura da cavidade nasal pelo palato do animal, expondo os dois lados da cavidade nasal (corte sagital).

De seguida, procedeu-se à recolha de mucosa respiratória e olfativa para duas caixas de *petri* previamente preparadas com KRB, pH 7,2, e uma combinação de antibiótico e antimicótico (penicilina e estreptomicina, a 1%).

A partir deste momento, a manipulação da mucosa ocorreu dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical. O tecido foi cortado em pedaços sensivelmente iguais em tamanho e transferidos para uma placa de 96 poços contendo 100 µL de KRB. De seguida, são adicionados 100 µL de solução de resazurina, ficando uma concentração no poço de 50 µM. A disposição da placa foi semelhante à da figura 2.

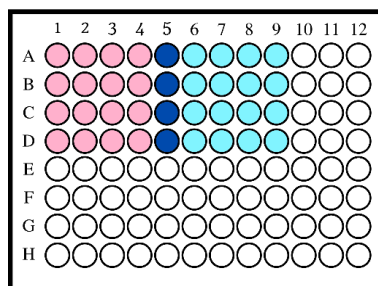


Figura 2 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato. Os poços corados a rosa representam os poços onde foi colocada mucosa respiratória, os poços a azul claro receberam mucosa olfativa e os poços a azul escuro foram utilizados como branco, não tendo recebido tecido. Esquema feito com recurso à plataforma Canva.

Posteriormente, a placa foi sujeita a uma incubação a 37 °C com 5% de CO₂ durante 1 h e 20 min para o ensaio de redução de resazurina.

O tempo de incubação foi otimizado tendo em consideração o tempo necessário para o tecido conseguir metabolizar a resazurina de forma a alcançar valores relativos de fluorescência entre os 10 000 e os 12 000 RFU (unidades relativas de fluorescência, do inglês *relative fluorescence units*). No fim da incubação foi então lida a fluorescência num espectralfotómetro leitor de placas, em modo *top*, λ de excitação de 544 nm, λ de emissão de 590 nm e *cut off* de 590 nm, obtendo-se assim valores iniciais de fluorescência relativos a uma fase de pré-incubação, utilizados para posterior normalização dos resultados.

Após a leitura, efetuou-se a lavagem dos poços três vezes, deixando 50 μ L de KRB nos poços. Terminando a lavagem, colocou-se 50 μ L de KRB ou dos compostos a testar nos poços, seguindo a disposição da figura 3.

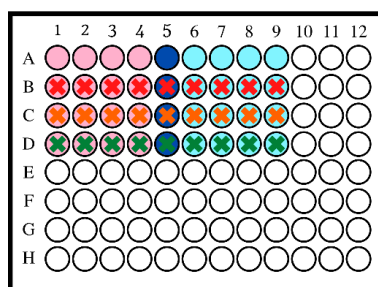


Figura 3 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato após incubação com os compostos a teste. Nos poços da linha A foi adicionado apenas KRB (controlo negativo); nos poços da linha B, com a cruz vermelha, foram colocados 50 μ L de cloreto de sódio 3% , na linha C, com a cruz laranja, 50 μ L de sulfato de zinco 5% e na linha D, com a cruz verde, foram colocados 50 μ L de SDS (dodecil sulfato de sódio) 2%. Esquema feito com recurso à plataforma Canva. KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2.

De seguida foi feita uma nova lavagem, tendo-se juntado 150 μL de resazurina, por forma a que a concentração desta fosse 50 μM nos poços. Por fim, foi realizada uma nova incubação durante o mesmo tempo que a incubação anterior e foi lida a fluorescência nas mesmas condições.

3.3. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno

O segundo modelo a ser testado utilizou mucosa nasal de suínos obtidos de um matadouro em Alcains, cortesia da Oviger - Produção, Transformação e Comércio de Carnes e Derivados, S.A.. Nestes ensaios não se recorreu novamente à câmara de fluxo de ar laminar vertical para manipulação da mucosa nasal dos animais.

3.3.1. Transporte e manutenção da mucosa nasal

A cavidade nasal foi aberta com um corte longitudinal e o tecido foi recolhido da zona do septo, dos cornetos e/ou da mucosa olfativa com o auxílio de um bisturi e pinças. Para o transporte da mucosa da Oviger até às instalações do centro de investigação, foram testados dois métodos - em placas de meio solidificado com agar e em meio líquido. Para a preparação de placas de meio com agar, o meio utilizado foi DMEM-*low glucose* (do inglês, *Dulbecco's Modified Eagle's Medium – low glucose*, da Sigma®), com 10 mM de HEPES (ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanossulfónico), duplamente concentrado, pH 7,2 ou 6,2, misturado em partes iguais (50/50) com uma solução de Noble Agar 1,8% (Fisher Scientific, Portugal) mantida a 45 °C após autoclavagem e adicionada em seguida uma solução de antibiótico e antimicótico (penicilina e estreptomicina) a 1% (v/v). Esta mistura foi distribuída, ainda quente, em placas de cultura celular de 10 mm (6 ml em placas usadas para transporte, 12 ml em placas usadas para manter os tecidos do laboratório), e deixadas a arrefecer para solidificar. Em seguida, foi colocado meio DMEM duplamente concentrado diluído em água ultrapura, em partes iguais, com antibiótico e antimicótico a 1% por cima do meio DMEM com agar. As placas dedicadas ao transporte da mucosa levaram 3 mL de DMEM por cima, enquanto as placas para manutenção do tecido no laboratório levaram 6 mL de DMEM no topo.

No método alternativo de transporte em meio líquido, DMEM duplamente concentrado sem bicarbonato, com 15 mM de HEPES, a pH 6,2, foi distribuído por *falcons* (20 mL cada), tendo sido introduzido em cada *falcon* 1 mL de antibiótico e antimicótico (concentração final de 5% v/v por *falcon*). A mucosa foi transportada do matadouro até ao centro de investigação dentro dos *falcons*, com recurso a uma bolsa de manutenção de temperatura, com placa térmica de refrigeração. Aquando da adoção do meio líquido

para o transporte da mucosa, continuaram a ser preparadas placas de agar, DMEM, HEPES e antibiótico e antimicótico para manutenção, tornando a mistura preparada mais acídica, com pH de 6,2, tal como acontecia no meio líquido.

À chegada ao laboratório, as mucosas foram usadas imediatamente ou transferidas para placas de meio DMEM solidificado com agar, sendo mantidas em estufa a 37 °C com 5% de CO₂ ou, numa fase posterior deste trabalho, refrigeradas a 4 °C.

3.3.2. Comparação da viabilidade da mucosa nasal respiratória e olfativa suína

Os tecidos de diferentes regiões da mucosa nasal suína foram cortados de forma semelhante ao feito com a mucosa de rato e foram dispostas numa placa de 96 poços contendo 100 µL de KRB, sendo adicionados, posteriormente à adição do tecido, 100 µL de resazurina a 50 µM, seguindo o esquema demonstrado na figura 4.

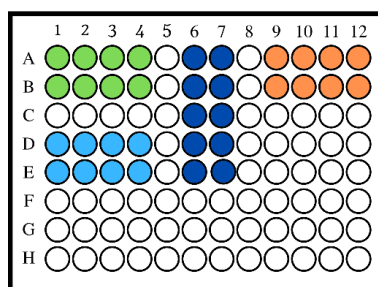


Figura 4 - Disposição da placa de 96 poços no ensaio de verificação da viabilidade das várias porções de mucosa nasal suína. Nos poços a verde encontrava-se mucosa vinda dos cornetos, a azul-turquesa encontrava-se mucosa olfativa e os poços laranja continham mucosa vinda do septo nasal. Os poços a azul escuro continham o branco (apenas 100 µL de KRB com 100 µL de resazurina a 50 µM). KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2.

A placa foi incubada no leitor de placas por 1 h e 30 min, a 37 °C, sob agitação, tendo sido feitas leituras de fluorescência em modo *top*.

3.3.3. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de septo de suíno

Foi feita a primeira tentativa deste ensaio, no dia seguinte à recolha da mucosa, utilizando apenas mucosa do septo. Fez-se uma pré-incubação durante 1 h e 30 min, a 37 °C, sem compostos de teste, para normalização dos resultados, onde todos os poços continham o tecido e 100 µL de KRB com 100 µL de resazurina a 50 µM, à exceção dos poços com o branco que tinham apenas 100 µL de KRB com 100 µL de resazurina a 50 µM. A leitura dos resultados obtidos com esta pré-incubação foi feita sobre as mesmas

condições de agitação, λ de excitação, emissão e *cut off*. Terminada a leitura, fez-se a lavagem dos poços e foi realizado o ensaio, tendo sido decidido utilizar apenas as porções de tecido que tivessem alcançado pelo menos 5000 RFU.

Em cada poço foi colocado 50 μ L da solução de teste em contacto com 50 μ L de KRB que estaria no poço, graças à lavagem. Esta placa foi incubada a 37 °C, 5% CO₂, 30 min. Após lavagem com 150 μ L de KRB, adicionou-se 150 μ L de solução de resazurina, alcançando uma concentração de resazurina no poço de 50 μ M. A placa foi incubada 1 h e 30 min no leitor de placas, sob agitação, a 37 °C, tendo sido feita a leitura da fluorescência obtida sob as mesmas condições utilizadas na pré-incubação. A disposição da placa ficou como é mostrado na figura 5.

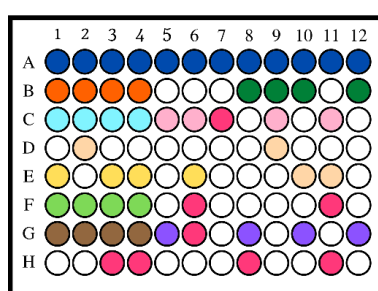


Figura 5 - Disposição da placa de 96 poços na primeira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal suína. Nos poços assinalados a azul escuro testou-se o branco (KRB com resazurina a 50 μ M); nos poços magenta o controlo negativo (composição igual ao branco, mas com mucosa); nos poços laranja foi testado sulfato de zinco (como controlo positivo); nos poços verde escuro testou-se Vicks® (Sinex Aloe 0,5 mg/ml, solução para pulverização nasal); nos poços a azul claro colocou-se água do mar (Sinomarin® - adultos); nos poços a rosa claro, bege e amarelo testou-se uma formulação em estudo no grupo de investigação, denominada A a 2,5%, 0,25% e 0,025%, respetivamente; a verde claro, castanho e roxo foi testada uma outra formulação estudada pelo grupo de investigação, denominada B a 45%, 5% e 2,5%, respetivamente. KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2.

Numa segunda tentativa, repetiu-se o ensaio com condições idênticas às anteriores, utilizando um biótomo de 3 mm de diâmetro para cortar a mucosa, perfurando e rodando o instrumento para realizar o corte. Foram colocados 3 pedaços de tecido por cada poço da placa de 96 poços.

Numa terceira tentativa, foram recolhidas mucosas do septo nasal de suínos com cerca de 6 meses de idade, com aproximadamente 70 a 75 kg. Após recolha e transporte das mucosas, o procedimento de corte recorreu à utilização de um biótomo com 5 mm de diâmetro.

Foi alterada a preparação da disposição da placa de 96 poços. O KRB utilizado foi modificado – sem bicarbonato (NaH₂PO₄·H₂O 11,25 mM, Na₂HPO₄ 6,23 mM, KCl 4,56 mM, NaCl 119,78 mM, MgCl₂·6H₂O 1,67 mM, D-glucose anidra 10 mM e uma solução de

CaCl₂·2H₂O (1M) 1,2 mM) e tornado mais ácido, com pH 6,2, numa tentativa de melhor respeitar o pH fisiológico da cavidade nasal suína³⁰. A concentração de resazurina utilizada passou de 50 para 30 µM. Aquando do ensaio de normalização (pré-incubação), a disposição da placa foi a apresentada na figura 6.

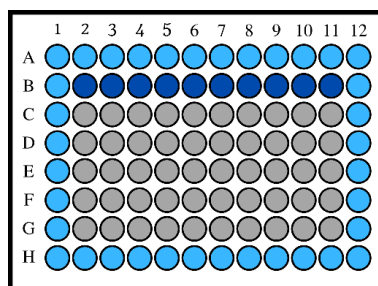


Figura 6 - Disposição da placa de 96 poços na terceira tentativa de realização do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno. A azul-turquesa encontram-se poços cheios com água ultrapura, a azul escuro encontram-se poços com o branco (apenas 10 µL de KRB sem bicarbonato, de pH 6,2, e 200 µL de resazurina pré-aquecida a 37 °C, desta vez, de concentração 30 µM). Aquando da pré-incubação, os restantes poços da placa levaram uma porção da mucosa e 10 µL de KRB sem bicarbonato, pH 6,2, e 200 µL de resazurina a 30 µM, pré-aquecida a 37 °C. KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*.

Todo o ensaio foi feito de modo semelhante ao anteriormente descrito, com três principais exceções: os tecidos não se encontravam submersos em KRB modificado, de pH 6,2, mas sim apenas com 10 µL de KRB modificado, de pH 6,2, colocados no fundo do poço, antes de colocar a mucosa; foi alterado o volume dos compostos de teste a colocar sobre a mucosa, testando-se tanto volumes de 5,8 µL como de 9,5 µL para cada composto; a solução de resazurina utilizada para o ensaio foi pré-aquecida a 37 °C. A incubação com os compostos a testar foi feita por 30 minutos, no leitor de placas a 37 °C, seguindo-se de uma nova lavagem e posterior leitura por 1 h também no leitor de placas a 37 °C.

3.4. Receção e cultura do modelo MucilAir™

O modelo comercial MucilAir™ (Epithelix Sàrl, Genève – Suíça) consiste num modelo *in vitro* de células de epitélio nasal humano, mantido em cultura numa interface ar-líquido⁴⁵. Foi adquirido o modelo no formato de *pool* de dadores, em *inserts* com 0,33 cm², que são enviados refrigerados em placa de 24 poços em meio gelificado. Durante a sua manutenção e utilização foram seguidas as indicações e recomendações do fabricante. Após deixar a placa aquecer por 1 h em incubadora, a 37 °C com 5% de CO₂, abriu-se uma placa de 24 poços estéril na câmara de fluxo de ar laminar vertical, sendo colocado 0,7 mL do meio comercializado com o modelo, também este pré-aquecido a 37 °C, em cada poço. De seguida, a placa do MucilAir™ foi introduzida na câmara de fluxo de ar laminar vertical por forma a remover os *inserts* dessa placa e colocá-los na nova

placa de 24 poços, já com o meio. Terminado este procedimento, a nova placa com os *inserts* foi colocada a incubar a 37 °C com 5% de CO₂. O meio de cultura foi trocado a cada 3 dias. Numa nova placa de 24 poços, foram colocados 0,7 mL do meio comercializado com o modelo em novos poços, transferindo-se posteriormente os *inserts* para esses novos poços, com o auxílio de uma pinça. A cada 3 semanas, foi feita a lavagem de muco do lado apical dos *inserts*. Esta lavagem foi feita com 200 µL de KRB, pH 7, previamente equilibrado na incubadora a 37 °C com 5% de CO₂, no lado apical dos *inserts*, ficando 20 minutos na incubadora. Estes 200 µL de KRB eram posteriormente removidos cuidadosamente, com o auxílio de uma pinça para levantar e inclinar o *insert*, e a placa era repostada na incubadora.

3.5. Medição do TEER

A medição do TEER foi feita com recurso ao medidor EVOM, do inglês *Epithelial Volt/Ohm (TEER) Meter* (World Precision Instruments, Sarasota, Flórida – Estados Unidos da América).

Colocou-se KRB numa placa de *petri* e incubou-se a mesma a 37 °C com 5% de CO₂ por cerca de 15 minutos para equilibrar. O eléctrodo do EVOM foi descontaminado por 15 minutos num *falcon* com 15 mL de etanol a 70%, tendo sido colocado de seguida em KRB à temperatura ambiente por cerca de 2 a 3 minutos. O volume de KRB deve ser sempre inferior ao do etanol utilizado para a esterilização do eléctrodo. Para a medição, foram colocados 200 µL de KRB previamente equilibrado na incubadora no lado apical dos *inserts*, seguindo-se a inserção do eléctrodo do EVOM e registo do valor medido. De seguida, o eléctrodo foi novamente descontaminado, o KRB previamente colocado no lado apical dos *inserts* foi retirado cuidadosamente sem danificar o tecido, com o auxílio de uma pinça para levantar e inclinar o *insert*, e a placa colocada novamente na incubadora.

O TEER foi calculado através das leituras de resistência (Ω) obtidas com o EVOM, às quais se subtraiu o valor de resistência do *insert* (100), multiplicando-se, em seguida, pela área do *insert* (0,33 cm²), obtendo-se assim o TEER em $\Omega \cdot \text{cm}^2$.

3.6. Ensaio de citotoxicidade no modelo MucilAir™

O ensaio de citotoxicidade com o MucilAir™ combinou a utilização da resazurina para verificar o metabolismo celular com a medição do TEER e da LDH.

Para a preparação do ensaio, foi feita a remoção do muco associada à leitura da resistência para cálculo do TEER 3 dias antes do ensaio, conforme descrito na secção 3.4.

No dia do ensaio foi colocada uma placa de *petri* com KRB na incubadora a 37 °C com 5% de CO₂ por cerca de 15 minutos para equilibrar. Este KRB foi utilizado na lavagem dos *inserts* e no controlo negativo. Para o tratamento, colocaram-se 16,5 µL dos compostos a testar ou de KRB no lado apical dos *inserts* (equivalente a 50 µL/cm²) e incubou-se a placa por 30 minutos nas condições descritas anteriormente.

De seguida, preparou-se uma nova placa de 24 poços para onde os *inserts* foram transferidos por forma a realizar uma dupla lavagem com 200 µL de KRB equilibrado, como descrito na secção 3.4. O meio remanescente do lado basal foi guardado a 4 °C até realização do ensaio de quantificação da LDH.

Terminada a lavagem e retirado todo o volume de líquido do lado apical dos *inserts*, colocou-se 400 µL de resazurina a 50 µM diluída no KRB equilibrado nos poços. Os *inserts* foram transferidos para estes poços e foi colocado 200 µL de resazurina no lado apical. A placa foi então colocada a incubar por 2 h. No fim da incubação, os *inserts* foram transferidos para os poços com KRB previamente preparados e fez-se uma nova lavagem. Neste momento, o EVOM foi preparado e o valor de TEER foi determinado, seguindo o descrito no ponto 3.5 e, por fim, os *inserts* foram novamente colocados em meio de cultura nos poços de uma placa de 24 poços e esta foi colocada na incubadora.

Cento e oitenta µL da solução de resazurina removida do lado apical foram transferidos em duplicado para uma placa de 96 poços e efetuadas medições de absorvância a 570 e 600 nm, recorrendo a um leitor de placas. Aos valores de absorvância obtidos, foi subtraído o valor de absorvância referente ao plástico (branco). Através de um modelo matemático adotado no grupo de investigação, calcularam-se quais as concentrações de resazurina reduzida (equação 1) e oxidada (equação 2), em µM, ao tempo inicial e após incubação, considerando um fator de compensação do percurso ótico de 2,025.

$$(1) \quad [RED] = \frac{Abs(570\text{ nm}) - Abs(600\text{ nm}) \times \frac{\epsilon(OXI\ 570\text{ nm})}{\epsilon(OXI\ 600\text{ nm})}}{\epsilon(RED\ 570\text{ nm}) - \epsilon(RED\ 600\text{ nm}) \times \frac{\epsilon(OXI\ 570\text{ nm})}{\epsilon(OXI\ 600\text{ nm})}} \times 1000000 \times 2,025$$

$$(2) \quad [OXI] = \frac{\frac{Abs(600\text{ nm}) - [RED]}{1000000}}{2,025 \times \epsilon(RED\ 600\text{ nm})}}{\epsilon(OXI\ 600\text{ nm}) \times 1000000 \times 2,025}$$

Nas equações anteriores, “Abs” remete para absorvância, “ε” corresponde ao coeficiente de extinção molar da resazurina e da resorufina aos respetivos λ, “RED” à forma reduzida (resorufina) e “OXI” à sua forma oxidada (resazurina).

Ao contrário do que acontece nas linhas celulares, neste modelo, a concentração da resazurina não diminuiu na mesma proporção em que aumentou a concentração de resorufina. Assim sendo, a percentagem total de metabolização seria mais corretamente calculada somando a quantidade de resazurina que foi metabolizada (1^o passo) e a quantidade da resorufina também metabolizada (2^o passo). Foi determinada a quantidade de resorufina metabolizada calculando a diferença entre a quantidade de resazurina metabolizada e a quantidade de resorufina formada.

Os resultados foram expressos em percentagem do controlo negativo.

3.7. Ensaio de LDH

Foram recolhidos, em triplicado, 50 µL do meio de cultura do lado basal de cada um dos *inserts* e colocados numa placa de 96 poços de baixa absorção na zona do UV (UV-STAR®, Greiner Bio-One). Um poço controlo foi lisado com Triton X-100 1%, diluído em KRB e diluído a diferentes concentrações (0 – 100% LDH). A cada um destes poços com meio, foram adicionados 200 µL de NADH (252,84 mM) e, de seguida, 25 µL de piruvato (14,99 mM). Por último, realizou-se uma leitura de absorvância num espectrofotómetro a 340 nm.

A partir das diferentes concentrações obtidas através da lise do poço controlo, foi construída uma reta de calibração para a interpretação dos resultados. Foi obtida linearidade entre as concentrações de 0% e 50%. A equação da reta obtida nesta gama de concentrações foi a utilizada para a interpretação dos resultados.

3.8. Análise estatística

Ao longo deste estudo, os resultados foram apresentados em formato de gráficos, representando a média e os desvios-padrão dos replicados realizados. Os resultados obtidos relativos aos ensaios relacionados com os modelos *ex vivo* com mucosa nasal de rato ou porco foram submetidos a análise de variância (ANOVA, do inglês *analysis of variance*) bidirecional ou ANOVA bidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Dunnett, com ou sem amostras emparelhadas, ou, ainda, à análise ANOVA unidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Tukey.

No modelo MucilAir™ (medição do TEER, ensaio de citotoxicidade e ensaio de LDH) foi realizada uma ANOVA com pós-teste de comparação múltipla de Dunnett para cada um dos ensaios.

Recorreu-se ao programa GraphPad Prism (versão 8.4.3) para a análise estatística realizada neste trabalho.

4. Resultados e discussão

4.1. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de rato

O primeiro ensaio de citotoxicidade realizado neste trabalho recorreu a mucosa nasal de rato, tendo sido utilizada mucosa nasal do epitélio olfativo e do epitélio respiratório. A distinção entre o epitélio olfativo e o epitélio respiratório foi feita com base na localização e coloração da mucosa a olho nu, distinta entre estes epitélios, tornando esta distinção pouco objetiva.

A mucosa nasal do rato é extremamente fina e frágil, sendo danificada muito facilmente aquando da abertura da cavidade nasal do rato para realizar a extração. O posterior corte da mucosa em porções acabou por ser também muito difícil, muitas vezes exercendo demasiada pressão no tecido para realizar este corte e acabando por danificar a mucosa, comprometendo a viabilidade da mesma. Este acabou por ser o principal desafio ao trabalhar com este modelo.

Apesar das dificuldades de manuseamento desta mucosa, utilizar a mucosa nasal de rato como modelo permitiu a obtenção de resultados promissores. Os resultados foram expressos com e sem normalização (razão entre os valores de RFU obtidos após a incubação do tecido com os compostos e os valores iniciais de RFU obtidos antes da incubação com os compostos, Figura 7).

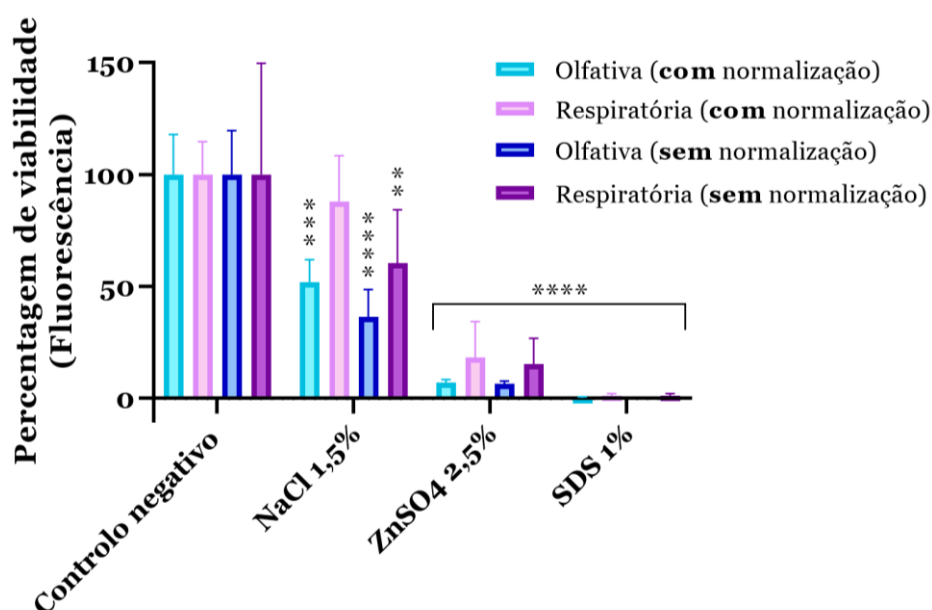


Figura 7 – Percentagem de viabilidade (com base nos resultados de fluorescência) obtidos no primeiro ensaio com mucosa nasal de rato. As soluções teste, analisadas em replicados de 4 em cada tipo de epitélio (olfativo e respiratório) foram: *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2 (KRB, controlo negativo), cloreto

de sódio (NaCl) a 1,5%; sulfato de zinco (ZnSO₄) a 2,5% e dodecil sulfato de sódio (SDS) a 1%. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ vs. controlo negativo (ANOVA bidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Dunnet).

Foi possível verificar que a mucosa apresentava um comportamento expectável, apresentando baixas percentagens de viabilidade quando exposta a 1% de SDS e a sulfato de zinco, e altas percentagens de viabilidade quando exposta a uma solução salina apenas ligeiramente hipertónica. Foram obtidas diferenças significativas entre as soluções teste, onde apenas o NaCl 1,5% aplicado em mucosa respiratória e analisando com normalização não apresentou diferenças significativas. Contudo, observou-se elevada heterogeneidade entre replicados, e a normalização realizada, apesar de a diminuir, não foi suficiente para promover um ensaio homogéneo e com potencial para ser replicado adequadamente. Terminada a primeira tentativa do ensaio com a mucosa nasal de rato, foi possível compreender que a abertura da cavidade nasal e a extração da mucosa nasal do rato poderia ser melhorada, por forma a conservar mais adequadamente a viabilidade do tecido. Com recurso à cabeça de um animal que seria descartada, fruto de outro projeto de investigação a decorrer em simultâneo, procurou começar-se pela remoção do maxilar inferior, expondo o palato do animal, com recurso a uma tesoura. De seguida, com um bisturi, foi feita uma incisão no centro do palato, cuidadosamente, para que a mucosa não fosse danificada. A partir dessa incisão, tentou prolongar-se o corte por forma a separar os dois hemisférios do crânio, para expor a mucosa e proceder à sua extração com recurso de um bisturi e de pinças. Esta otimização do corte acabou por permitir a extração de uma maior quantidade de mucosa nasal sem danos significativos, mas mantendo as dificuldades de utilização referidas no início desta subsecção.

Pelas dificuldades sentidas aquando da extração e corte da mucosa e também da normalização de resultados, decidiu-se alterar o modelo animal em estudo para um modelo suíno.

4.2. Ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno

Ao utilizar o modelo suíno proveniente de um matadouro, decidiu realizar-se o manuseamento da mucosa na bancada, uma vez que a mucosa chegava ao centro de investigação tendo já contactado com ambiente não estéril.

Posto isto, a primeira prioridade ao mudar de modelo animal foi perceber qual a porção da mucosa nasal do porco que ofereceria melhores resultados de viabilidade e, assim, seria a ideal a utilizar neste ensaio. Neste ensaio, a mucosa do septo foi a que originou maior sinal, significativamente superior ao dos cornetos, e relativa homogeneidade (Figura 8) apresentando um sinal de fluorescência significativamente diferente do

emitido pelas mucosas dos cornetos e olfativa. Esta foi, assim, a escolhida para dar seguimento aos ensaios e estudos seguintes.

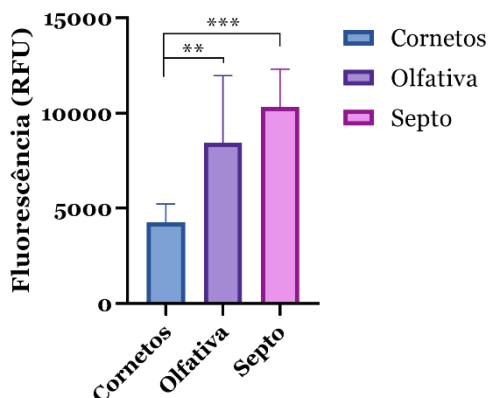


Figura 8 - Comparação da viabilidade inicial das várias regiões de mucosa nasal de porco. Foram comparadas a viabilidade à chegada ao laboratório de porções de mucosa dos cornetos, da mucosa olfativa e de mucosa do septo nasal de porco, em replicados de 8 por cada região. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (ANOVA unidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Tukey).

No primeiro ensaio deste modelo foi possível verificar que, mais uma vez, o processo de normalização através do quociente entre os valores de RFU, obtidos antes e após a exposição do tecido aos compostos a testar, contribuiu para a obtenção de resultados mais homogêneos, mas não seria suficiente (Figura 9). Foram obtidas diferenças significativas apenas com uma das soluções teste (sulfato de zinco a 2,5%).

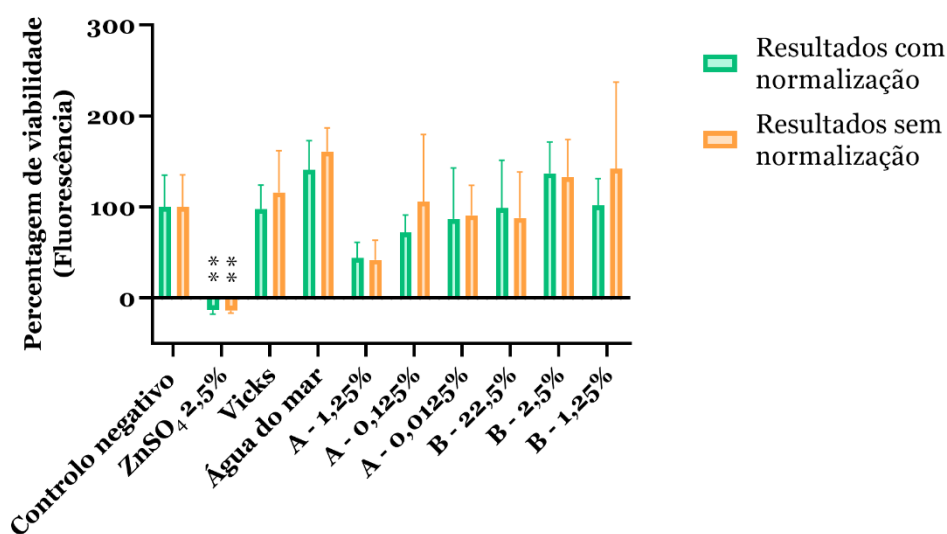


Figura 9 - Percentagem de viabilidade (com base nos resultados de fluorescência) obtidos no primeiro ensaio com mucosa nasal de suíno. As soluções teste, analisadas em replicados de 4, foram: controlos negativos - água do mar (Sinomarin® - adultos) e Vicks®; controlo positivo - sulfato de zinco (ZnSO₄) a 2,5%; A - formulação em estudo no grupo de investigação, denominada A a 1,25%, 0,125% e

0,0125%; B - formulação em estudo no grupo de investigação, denominada B a 22,5%, 2,5% e 1,25%, respetivamente. Foram utilizadas apenas as porções de mucosa que obtiveram, na pré-incubação, valores de RFU superiores a 5000. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*. ** $p < 0,01$ vs. controlo negativo (ANOVA bidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Dunnett).

Além disso, este ensaio demonstrou algumas incongruências. As respostas obtidas após a exposição da mucosa às soluções escolhidas como controlos positivo e negativo não foram tão expectáveis quanto as obtidas com a mucosa nasal de rato, o que nos levou a compreender que seriam necessárias posteriores otimizações a este modelo. Dentro das várias condições que poderiam ser alteradas, surgiu a hipótese de verificar se as condições de armazenamento da mucosa que estavam a ser utilizadas até então seriam as mais apropriadas. Por forma a averiguar quais as condições de armazenamento do tecido que garantiam uma melhor viabilidade, por um maior período de tempo, realizou-se uma leitura dos valores de fluorescência obtidos após incubação com resazurina por 1 h e 30 min, de amostras de tecido conservadas na estufa a 37 °C e conservadas a 4 °C. A viabilidade foi significativamente superior nas mucosas guardadas a 4 °C (Figura 10).

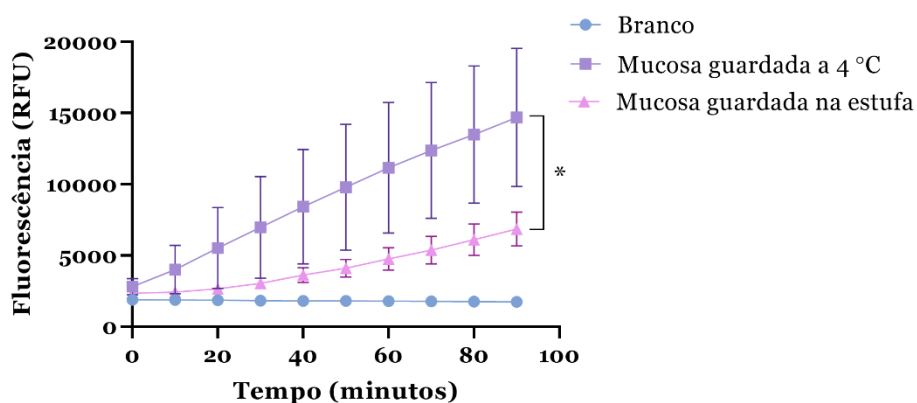


Figura 10 - Comparação dos métodos de conservação de mucosa nasal suína. Foram comparadas mucosas armazenadas no frigorífico, a 4 °C e na estufa, a 37 °C com 5% de CO₂, tendo como branco apenas uma solução de KRB com resazurina, cada um em replicados de 5. A leitura de fluorescência foi feita em modo cinético, permitindo verificar a evolução dos valores de RFU ao longo do tempo de leitura. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*. * $p < 0,05$ (ANOVA bidirecional).

Foi possível verificar uma diferença significativa entre os valores de fluorescência obtidos a partir da mucosa guardada a 4 °C quando comparada com a mucosa guardada na estufa. A viabilidade das amostras conservadas a 4 °C foi novamente testada 5 dias depois, através do mesmo procedimento, encontrando-se os resultados referentes a este novo teste na Figura 11.

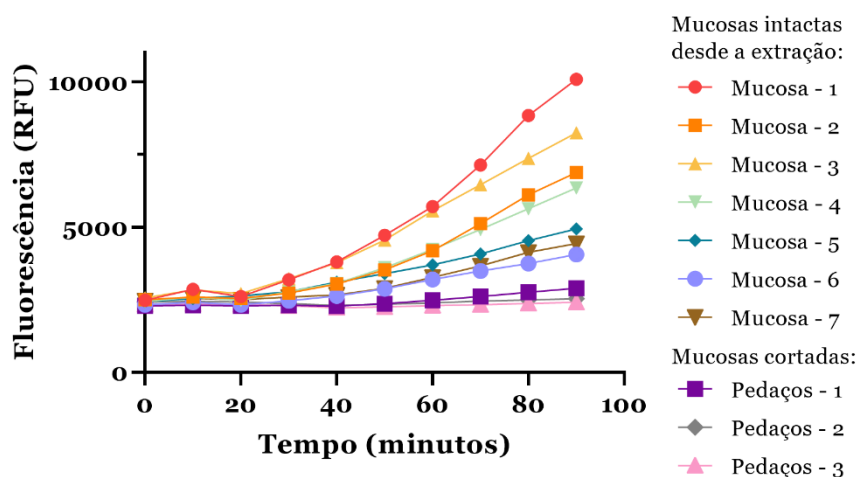


Figura 11 - Comparação da viabilidade de várias porções de mucosa conservadas a 4 °C. As porções de mucosa foram testadas 5 dias após a colheita da mesma para verificação da sua viabilidade, encontrando-se algumas delas intactas desde a extração, enquanto outras consistiam em porções remanescentes do ensaio previamente realizado. A leitura de fluorescência foi também feita em modo cinético, verificando a evolução dos valores de RFU ao longo do tempo de leitura. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*.

Analisando os resultados obtidos, a viabilidade da mucosa nasal mostrou ser superior nos tecidos guardados a 4 °C quando comparada com a viabilidade de mucosa nasal conservada na estufa, a 37 °C, com 5% de CO₂. Este foi um achado inesperado, já que na literatura, muitos dos protocolos recomendam uma incubação ou conservação pelos 37 °C, não oferecendo outra temperatura de conservação ou manutenção^{25,46,47}. A partir daqui, decidiu-se que a conservação e transporte da mucosa nasal seria feito a 4 °C, contrariamente ao feito até então.

Além da otimização da temperatura de conservação e transporte, percebeu-se que, na realização da segunda tentativa do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno, o procedimento de corte poderia ser otimizado e homogeneizado. Decidiu-se utilizar um biótomo com 3 mm de diâmetro por forma a obter porções de mucosa homogêneas entre si a nível de diâmetro. O procedimento de corte foi facilitado e a viabilidade da mucosa era mais adequadamente conservada através deste procedimento, uma vez que, ao cortar com um bisturi, era necessário exercer pressão na mucosa para permitir o corte e isto poderia ser contraproducente para a manutenção da viabilidade da mucosa. Porém, a utilização de um biótomo de 3 mm de diâmetro acabou por ser uma opção descartada, já que as porções tinham um tamanho muito diminuto, sendo necessária a utilização de três porções de mucosa por poço, tornando-se um processo muito moroso e pouco eficiente. Duas fotografias das porções de mucosa nasal cortadas com um biótomo de 3 mm podem ser encontradas na Figura 12.

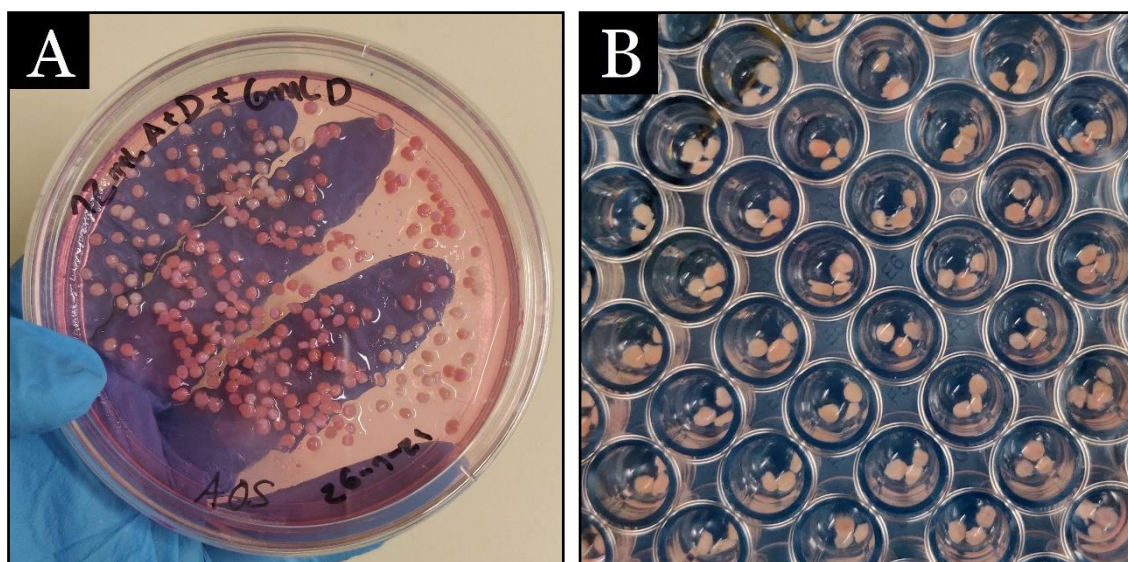


Figura 12 - Porções de mucosa nasal cortadas com um biótomo de 3 mm de diâmetro. Na fotografia A, encontram-se as porções recém-cortadas nas placas de *petri* para conservação, com DMEM-*low glucose* e agar. Na fotografia B, as porções de mucosa já se encontram em grupos de 3, nos poços da placa de 96 poços que seria utilizada para o ensaio.

Como este processo de corte foi demasiado demorado e pouco eficiente, a segunda tentativa do ensaio não foi realizada, tendo-se decidido realizar outras otimizações e optar por um biótomo de maior diâmetro.

Uma das otimizações realizada após esta segunda tentativa foi a otimização da recolha e do transporte da mucosa nasal. Esta otimização teve como propósito não só a manutenção da nova temperatura de conservação e transporte definida, mas também diminuir a probabilidade de contaminação bacteriana ou fúngica, verificada nalgumas das mucosas utilizadas na primeira tentativa do ensaio. Nesta otimização, a mucosa foi transportada do matadouro até ao centro de investigação dentro dos *falcons* para realizar uma lavagem adequada da mucosa com o antibiótico e antimicótico. Não se verificou sinais de contaminação bacteriana ou fúngica durante a manutenção e armazenamento da mucosa no laboratório, pelo que se percebeu que este seria o método mais eficaz de transporte da mesma.

Analisando o que poderia ser otimizado neste ensaio, surgiu a hipótese de ser preferível usar a medição da absorvância, em que é possível determinar a concentração total de resazurina e resorufina, e determinar a percentagem de redução. Contudo, considerou-se que a concentração de resazurina utilizada no ensaio poderia não ser a adequada. Assim, procurou verificar-se o respeito da linearidade da lei de Beer nas concentrações de resazurina utilizadas nos ensaios. A lei de Beer assume uma dependência linear entre os valores de absorvância e a concentração de uma solução. Esta linearidade só é obtida

em determinada gama de concentrações, começando a existir um desvio na reta de linearidade nas soluções com concentrações mais elevadas. Isto pode dever-se a interações químicas ou problemas associados aos instrumentos de leitura⁴⁸.

Das soluções padrão de resazurina preparadas, foi obtida a reta de calibração que se encontra na Figura 13.

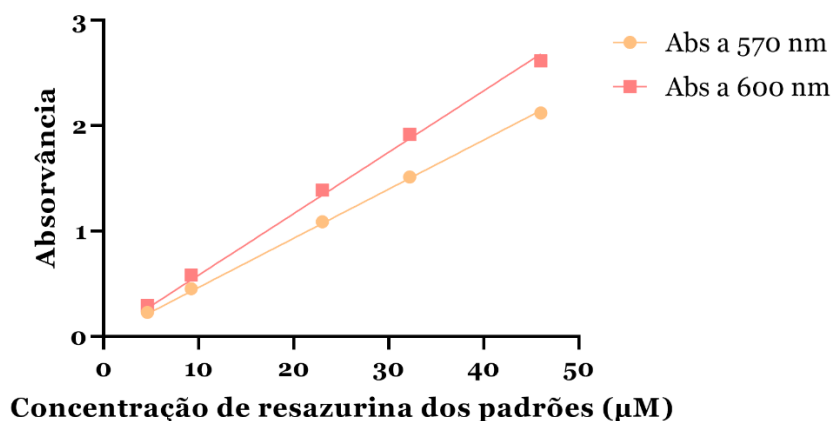


Figura 13 - Retas de calibração de várias concentrações de resazurina. Os padrões utilizados tinham 4,6, 9, 23, 32 e 46 µM e a sua absorvância foi lida a 570 e 600 nm, originando duas retas de calibração. Abs, absorvância.

No padrão de concentração mais elevada (46 µM) é possível verificar um começo do desvio à linearidade (o ponto não se encontra alinhado com a reta de calibração). Assim sendo, deste ponto em diante, decidiu-se utilizar a concentração de 30 µM, em vez de 50 µM, de resazurina nos ensaios de citotoxicidade a realizar.

Realizou-se a terceira tentativa do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal de suíno, onde as otimizações principais na metodologia foram a alteração da concentração de resazurina previamente definida, a utilização de um biótomo de 5 mm de diâmetro, em detrimento do biótomo de 3 mm de diâmetro, a permanência das porções de mucosa cortadas na placa de 96 poços sobre gelo durante o processo de corte, e ainda a reserva dos poços exteriores da placa para a colocação de água ultrapura por forma a fornecer humidade à mucosa durante a pré-incubação e posterior incubação. As porções de mucosa nasal obtidas pela utilização de um biótomo de 5 mm parecem ter o tamanho ideal para uma placa de 96 poços e para garantir a maior viabilidade possível após o seccionamento desta mucosa. Uma fotografia das porções de mucosa cortadas momentos antes desta terceira tentativa do ensaio pode ser encontrada na Figura 14.

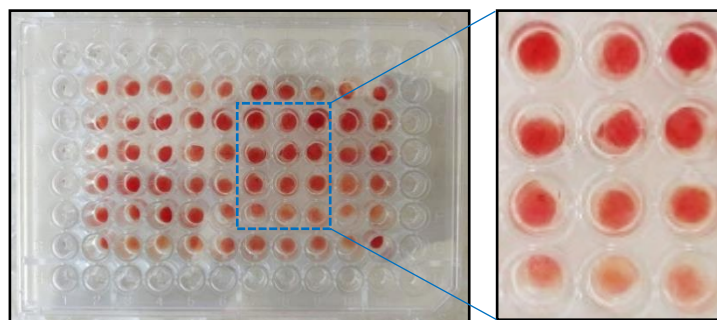


Figura 14 - Porções de mucosa nasal de suíno cortadas com um biótomo de 5 mm de diâmetro. Na fotografia é possível observar que uma porção de mucosa com 5 mm de diâmetro cobre a maioria da superfície dos poços da placa de 96 poços, sem exceder para a superfície das paredes.

Após a incubação com os compostos de teste, obtiveram-se os resultados que se encontram na Figura 15.

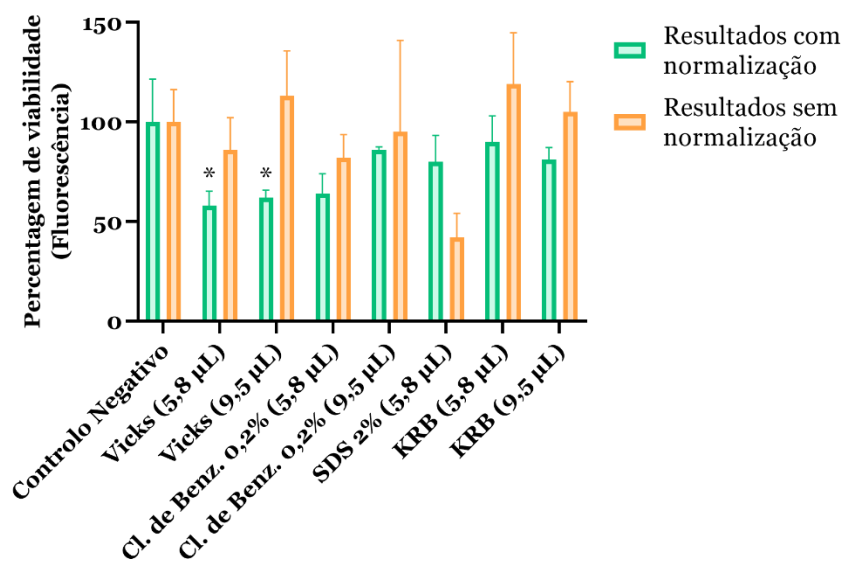


Figura 15 - Percentagem de viabilidade, tendo em conta a fluorescência, obtidas na terceira tentativa do ensaio de citotoxicidade com mucosa nasal suína. Foram analisados os resultados com e sem normalização (em replicados de 4). As porções de mucosa nasal dos poços referentes ao controlo negativo não levaram qualquer composto de teste antes da incubação. Já nos controlos positivos foram testados volumes de 5,8 e 9,5 µL de cloreto de benzalcónio (Cl. De Benz.) a 0,2% e SDS a 2%. Foram utilizadas apenas as porções de mucosa que obtiveram, na pré-incubação, valores de RFU superiores a 5000. SDS, dodecil sulfato de sódio; RFU, unidades relativas de fluorescência (do inglês, *relative fluorescence units*); KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2. * $p < 0,05$ vs. controlo negativo (ANOVA bidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Dunnet).

A escolha dos volumes de solução de teste a aplicar tiveram em consideração o volume estipulado no grupo de investigação para ser utilizado no modelo MucilAir™. No modelo MucilAir™ são aplicados 16,5 µL, considerando uma aplicação de 50 µL/cm² nos *inserts*. Tendo em conta que, com um biótomo de 5 mm de diâmetro, as porções de mucosa têm,

aproximadamente, 0,19 cm² de área, para manter a relação de 50 µL/cm², era necessário testar um volume de solução de teste de 9,5 µL. Como foi reportado no grupo de investigação que esta proporção de 50 µL/cm² poderia ser excessiva, foi testado um volume inferior que diminuísse esta proporção, tendo-se testado 5,8 µL de volume de solução de teste.

Os resultados obtidos nesta tentativa não foram os esperados, já que a diferença de resposta entre os controlos positivo e negativo não foi a esperada, tendo permanecido uma viabilidade considerável na mucosa sujeita aos controlos positivos. Nesta tentativa, apenas a solução teste Vicks em ambos os volumes testados, analisando os resultados com normalização, foram significativamente diferentes das restantes condições a teste do controlo negativo.

Atentou-se no facto de que a resorufina (composto com fluorescência significativa na gama λ em estudo) pode ser posteriormente metabolizada a outro composto, sem fluorescência. Ou seja, se o metabolismo realizado pelas células for excessivo, perde-se linearidade no aumento da fluorescência. A leitura das absorvâncias a 570 e 600 nm, em vez da fluorescência permite obter as concentrações de resazurina reduzida e oxidada e perceber se existe diminuição na soma destas duas formas, indicativa de perda de linearidade. Contudo, resultados descritos mais à frente nesta secção demonstraram que as leituras de absorvância são influenciadas pela presença de hemoglobina em quantidade variável nos tecidos, pelo que os resultados obtidos com a análise da absorvância não foram considerados.

Além disto, percebeu-se que seria necessário otimizar o volume de solução de teste a utilizar, pois poderia dar-se o caso deste volume ser insuficiente para a obtenção de uma resposta adequada. Adicionalmente, dentro dos vários fatores que poderiam estar a diminuir a qualidade dos resultados, a variabilidade intra e inter mucosas dos vários suínos poderia ser uma das causas. No momento da recolha, os animais foram selecionados por peso e idade. Todos os porcos tinham cerca de 6 meses e entre 70 e 75 kg. No entanto, na recolha da mucosa não se agruparam as mucosas nasais por porco, havendo mistura das mesmas. Esta variação de animais, mesmo dentro de uma população com idade e peso semelhantes poderia influenciar a viabilidade e a qualidade das mucosas a serem utilizadas. Mais ainda, dentro da própria porção de mucosa nasal do septo podiam existir diferenças de viabilidade consoante a porção cortada para o ensaio fosse mais mediana, anterior ou posterior. Assim, as mucosas foram nomeadas como demonstrado na Figura 16.

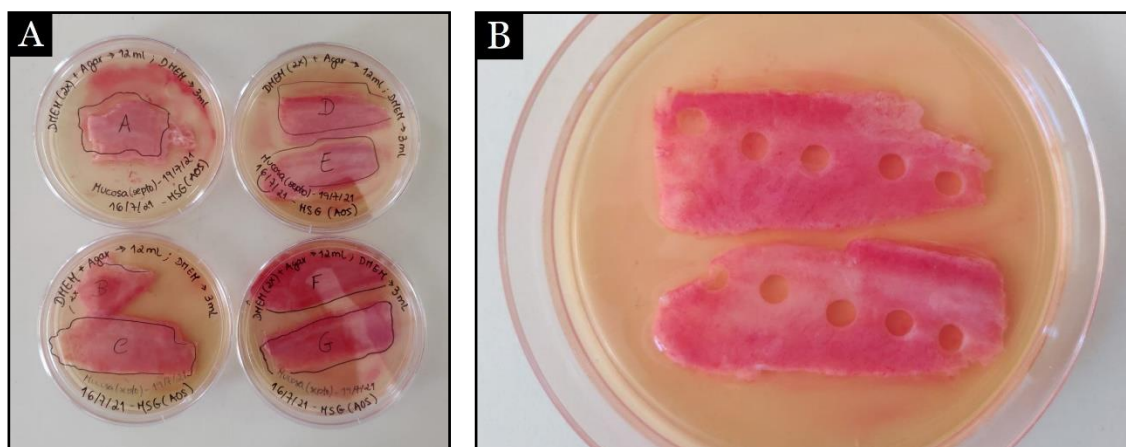


Figura 16 - Nomeação e cortes das várias porções de mucosa nasal do septo. Na fotografia A encontram-se as porções de mucosa nasal nomeadas conforme a forma com a qual ficaram após a extração, para melhor identificação das mesmas. Na fotografia B foi captado um exemplo das porções retiradas de duas porções de mucosa nasal para verificação da viabilidade intramucosas.

Com as mucosas identificadas, foi verificada as diferenças de viabilidade através da leitura dos valores de fluorescência após a exposição com resazurina, da mesma forma como seria feito num ensaio de citotoxicidade (sem compostos de teste). Os resultados obtidos estão apresentados em forma de gráfico, na Figura 17.

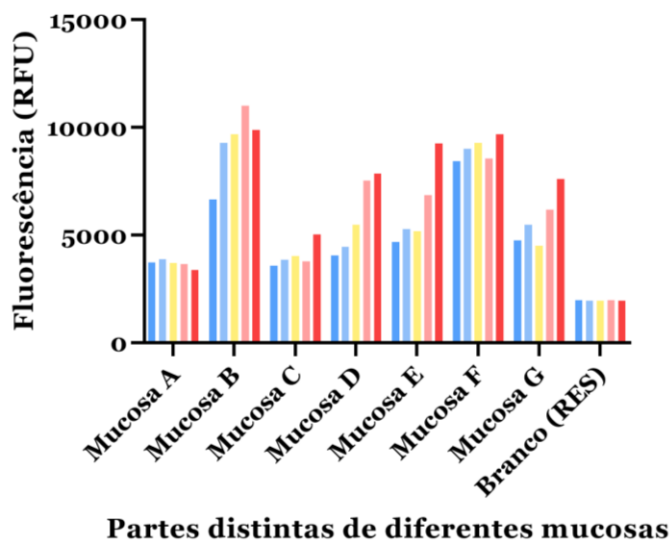


Figura 17 - Variabilidade intra e intermucosas de diferentes suínos. Foram estudadas 5 porções ao longo da diagonal de 7 mucosas nasais de suíno. As barras de coloração azul representam porções de mucosa com uma maior proximidade da zona anterior da cavidade nasal, a barra amarela corresponde a uma porção de mucosa mediana e as barras de tom vermelho representam uma zona da mucosa com uma maior proximidade da zona posterior da cavidade nasal. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*.

Na maioria das mucosas, as porções mais próximas da zona posterior da cavidade nasal apresentaram maior fluorescência, ou seja, viabilidade superior que as restantes porções. Atentando na mucosa A, a diferença entre as porções anteriores e posteriores não foi tão expressiva, já que esta porção tinha um menor comprimento. Concluiu-se que a zona da qual a porção de mucosa é retirada influencia significativamente os resultados obtidos (12,59% de variância, segundo a análise ANOVA bidirecional, $p = 0,0009$). Foi também possível observar que entre as várias mucosas recolhidas no matadouro, por vezes, de animais distintos, existiu uma variabilidade significativa ainda maior (76,09% de variância, segundo a análise ANOVA bidirecional, $p < 0,0001$), o que pode influenciar os resultados obtidos nos ensaios de citotoxicidade. A menor viabilidade nas porções anteriores da mucosa nasal pode dever-se ao método de extração da mucosa com pinça e bisturi que por vezes danificava essa extremidade mais frágil do epitélio nasal ou, tal como descrito na literatura sobre o epitélio nasal do rato e do macaco, essa zona do epitélio nasal ser rica em epitélio transicional, um epitélio mais sensível, mais sujeito a danos e, conseqüentemente, a uma menor viabilidade²⁹.

Além do local de corte, pensou-se que a hemoglobina presente nas porções de mucosa nasal pudesse ter alguma influência. Para estudar este facto, foram dispostos numa placa de 96 poços as porções das mucosas com melhores resultados de viabilidade em KRB modificado - sem bicarbonato, de pH 6,2, utilizando apenas este KRB como branco e ainda colocando alguns poços com água ultrapura. De seguida esta placa foi lida no leitor de placas durante 1 h e 30 min, obtendo a sua leitura de fluorescência, sendo posteriormente lida no espectrofotómetro para obter os valores de absorvância. Os resultados foram transcritos para o gráfico apresentado na Figura 18.

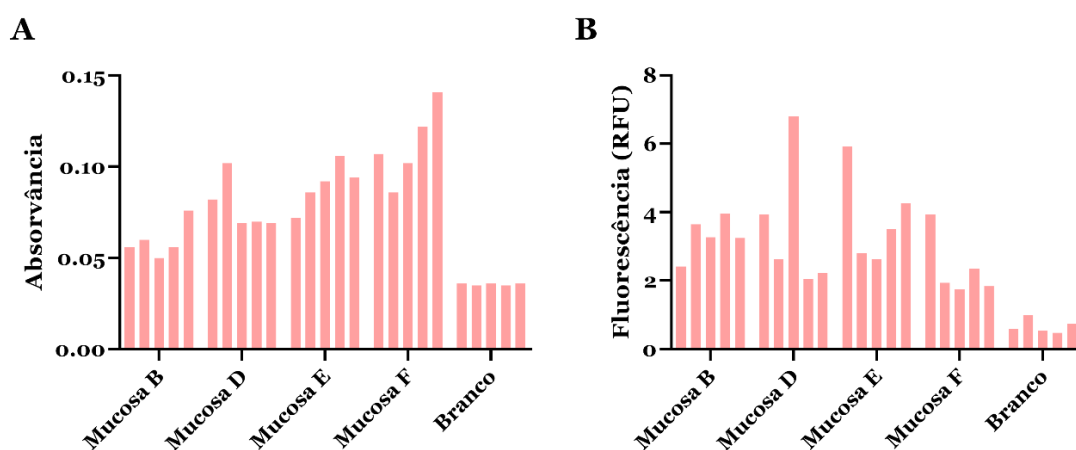


Figura 18 - Influência da hemoglobina nas leituras dos valores de absorvância e fluorescência. As mucosas estudadas foram as B, D, E e F, uma vez que foram as mucosas com maiores valores de fluorescência na verificação da variabilidade intra e intermucosas (replicados de 5 para cada

mucosa). No gráfico A, foi verificada a influência da hemoglobina presente nas mucosas nos valores de absorvância lidos, enquanto no gráfico B, a influência da hemoglobina foi testada em relação aos valores de fluorescência obtidos na leitura. As mucosas encontravam-se submersas em KRB modificado – sem bicarbonato, pH 6,2, sendo o branco apenas KRB modificado. RFU, unidades relativas de fluorescência, do inglês, *relative fluorescence units*. KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*.

Atentando na escala dos gráficos apresentados na figura 17, a hemoglobina presente nos tecidos não tem influência considerável nos valores de fluorescência lidos (sempre superiores a 2000 RFU). Já quanto a valores de absorvância, a hemoglobina pode ser um fator de interferência a ter em consideração. Como nos ensaios realizados até então, o método de verificação da viabilidade tem por base o ensaio de redução de resazurina, com leitura de fluorescência, esta influência pode ser negligenciada. Já a análise de resultados alternativa com leituras de absorvância, percebe-se inviável.

Na tentativa de esclarecer a dúvida que tinha sido deixada acerca do volume de soluções de teste a usar, realizou-se um novo ensaio de citotoxicidade, optando-se por utilizar um volume de 50 µL, em vez dos volumes de 5,8 e 9,5 µL utilizados anteriormente, sem submergir as porções de mucosa em KRB modificado. Além disto, na preparação das porções de mucosa a colocar nos poços da placa de 96 poços, foi medida a massa dessas porções para tentar compreender se existe alguma correlação entre o peso das porções de mucosa utilizadas e a viabilidade das mesmas. Adicionalmente, foram retiradas porções de uma mesma mucosa para as diferentes condições teste (desenho emparelhado). No gráfico da Figura 19 estão representados os resultados respectivos à viabilidade apresentada neste ensaio.

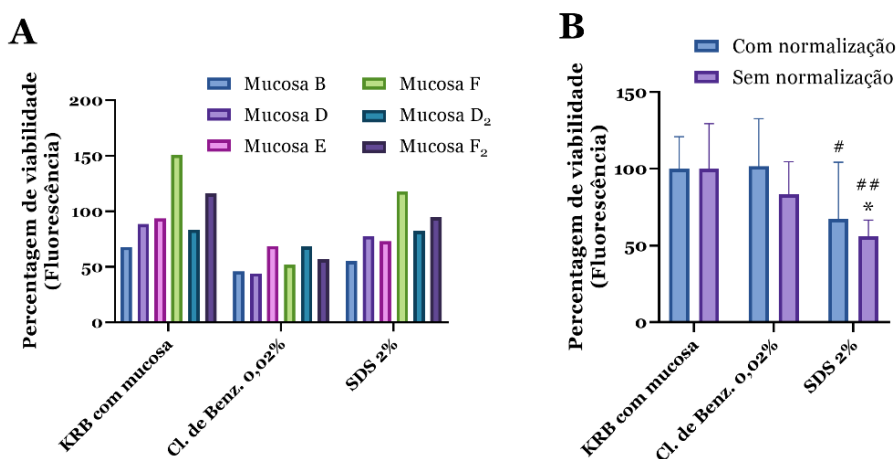


Figura 19 - Percentagem de viabilidade, tendo em conta a fluorescência, de um novo ensaio com 50 µL de soluções de teste aplicadas. No gráfico A encontram-se os resultados de percentagem de viabilidade obtidos neste ensaio analisados com normalização. A média dos resultados analisados sem normalização pode ser comparada com a média dos resultados analisados com normalização no gráfico B. Os resultados para cada mucosa são relativos à testagem de 3 replicados. As mucosas D e F tiveram o dobro

dos replicados na testagem (mucosas D₂ e F₂) pois, visualmente, apresentavam uma coloração mais vermelha, o que poderia ser sinal de uma maior viabilidade. O KRB utilizado foi o KRB modificado – sem bicarbonato, pH 6,2. O KRB e o Cl. de Benz. 0,02% foram usados como controlos negativos, enquanto o SDS 2% foi usado como controlo positivo. SDS, dodecil sulfato de sódio; Cl. de Benz., Cloreto de Benzalcónio; KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*. * $p < 0,05$ – vs. controlo negativo (ANOVA bidirecional sem amostras emparelhadas com pós-teste de comparação múltipla de Dunnet); # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ - vs controlo negativo (ANOVA bidirecional com amostras emparelhadas com pós-teste de comparação múltipla de Dunnet).

Apesar da alta variabilidade entre mucosas diferentes, o desenho emparelhado permitiu uma análise estatística mais robusta (nível de significância estatística superior). Neste ensaio (Figura 19 B) a solução de SDS usada como controlo positivo também não danificou as mucosas no grau esperado. Isto pode indicar que o volume utilizado continua a não ser o ótimo, não permitindo uma completa difusão da solução de teste pela porção de mucosa, ou este tecido é de facto resistente à solução de SDS, não exercendo, este composto, resposta citotóxica suficientemente expressiva neste modelo. Apesar disso, os resultados obtidos com a solução de SDS foram os únicos com significado estatístico. A normalização dos resultados continua, maioritariamente, a melhorar a análise de resultados, diminuindo o desvio-padrão, mas ainda não é suficiente para considerar o ensaio reproduzível e homogéneo.

Atentando na massa das porções das mucosas aquando da preparação destas para o ensaio anteriormente descrito, a sua massa variou entre as 12 e as 27 mg. Foi avaliada a correlação destas massas com a viabilidade apresentada, estando os resultados desta correlação e a variação das massas das porções disponíveis nos gráficos da Figura 20.

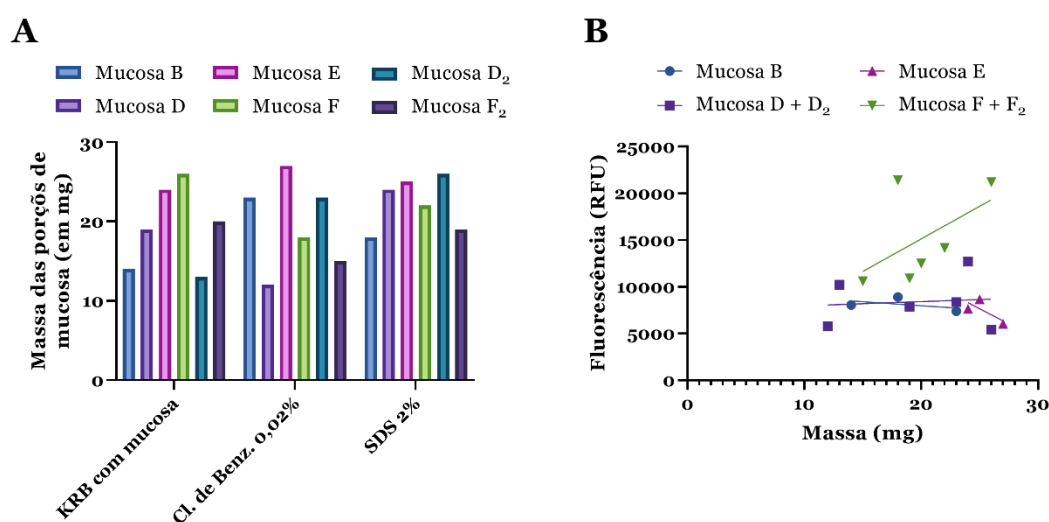


Figura 20 - Resultados relacionados com a massa das porções de mucosa. No gráfico A estão dispostas as massas das várias porções de mucosa, em mg, agrupadas pela solução de teste à qual foram expostas. O gráfico B representa a correlação entre a massa dessas porções e a sua viabilidade relativa prévia

ao tratamento, tendo em conta os valores de fluorescência obtidos. Os resultados para cada mucosa são relativos à testagem de 3 replicados. As mucosas D e F tiveram o dobro dos replicados na testagem (mucosas D₂ e F₂) pois, visualmente, apresentavam uma coloração mais vermelha, o que poderia ser sinal de uma maior viabilidade. O KRB utilizado foi o KRB modificado – sem bicarbonato, pH 6,2. O KRB e o Cl. de Benz. 0,02% foram usados como controlos negativos, enquanto o SDS 2% foi usado como controlo positivo. SDS, dodecil sulfato de sódio; Cl. de Benz., Cloreto de Benzalcónio; KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*.

Os resultados obtidos em relação à massa das porções de mucosa estudadas demonstram que a utilização do biótomo permite normalizar o diâmetro dessas porções, mas não é suficiente para tornar todas as porções homogêneas em massa. Atentando no gráfico B da figura 21, é possível verificar que não aparenta existir correlação significativa entre as massas das porções de mucosa e os valores de fluorescência/viabilidade obtidos. Isto pode dever-se ao facto de não existir, de facto, correlação, ou das mucosas já não se encontrarem nas melhores condições aquando da realização deste estudo (realizado uma semana após a recolha das mucosas, mantendo a conservação otimizada descrita anteriormente). Seria plausível a tentativa de homogeneizar as várias porções da mucosa por diâmetro e espessura, em detrimento do diâmetro e massa. A utilização de um dermatomo para garantir a mesma espessura em todas as porções de mucosa foi uma hipótese considerada na literatura por Wadell et al., tendo chegado à conclusão que a utilização deste instrumento acabava por diminuir os valores associados à atividade eletrofisiológica do tecido (que refletem a viabilidade do mesmo), pelo que a sua utilização poderia ser contraproducente e não foi avaliada neste trabalho⁹.

4.3. MucilAir™

O modelo comercial MucilAir™ foi introduzido neste trabalho com o intuito de ser utilizado como termo de comparação para com o modelo *ex vivo* em desenvolvimento. Este modelo revelou-se fácil e prático de utilizar, quando em comparação com o modelo *ex vivo* a ser desenvolvido.

Para uma correta interpretação dos resultados de TEER ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) (Figura 21 A) e do ensaio da LDH (Figura 21 C) foi necessário ter em conta informação fornecida pelo fabricante, disponível no anexo 1. O TEER diminuiu para valores inferiores ao valor de referência $200 \Omega \cdot \text{cm}^2$ após a aplicação das soluções teste e da incubação com resazurina, inclusive no controlo negativo. Contudo, suspeitou-se que esta diminuição do TEER no controlo negativo (algo inesperado) imediatamente após a incubação com resazurina, e posterior recuperação após 24 h, poderia ser provocada por interferência da própria resazurina. Para esclarecer esta situação, fizeram-se leituras antes e depois da aplicação de KRB, meio de cultura e sem qualquer tratamento, em duplicado. A redução média do TEER foi apenas de 28,36%, 15,31% e 24,25%, respetivamente. Não sendo esta redução

relevante, conclui-se que foi a resazurina a provocar a diminuição do TEER. Esta situação poderia ter sido contornada ao efetuar a medição do TEER antes da incubação com resazurina, durante a lavagem dos compostos. Por essa razão, devem preferencialmente ser tidos em conta os resultados de TEER medidos 24 h após o tratamento, em que nos *inserts* tratados com controlo negativo e Vicks® o TEER recuperaram para valores superiores a 200 $\Omega\cdot\text{cm}^2$, considerados normais neste modelo (Anexo 1). Este fenómeno pode ser explicado por alguma recuperação da função barreira do tecido que tenha ocorrido no decorrer das 24 h seguintes à aplicação das soluções e incubação com a resazurina.

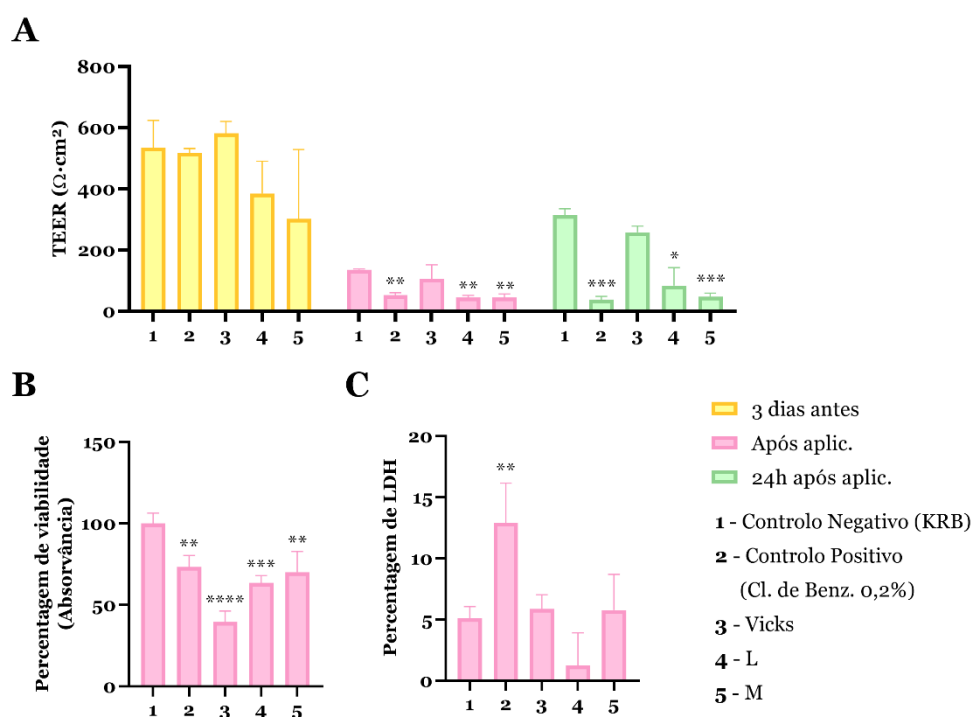


Figura 21 - Resultados obtidos com o modelo MucilAir™. No gráfico A encontram-se os valores de resistência obtidos através da medição do TEER nos *inserts* deste modelo. As medições do TEER foram feitas 3 dias antes do ensaio, imediatamente após a aplicação dos compostos e 24 h após esta mesma aplicação, tendo sido utilizados 3 replicados. O gráfico B representa a percentagem de viabilidade, tendo em conta a absorvância, obtida imediatamente após a realização do ensaio de viabilidade, utilizando os mesmos 3 replicados. Já no gráfico C é possível verificar os resultados do ensaio da LDH após a aplicação das soluções de teste, tendo sido utilizados 9 replicados. TEER, resistência elétrica transepitelial, do inglês, *transepithelial electrical resistance*; LDH, lactato desidrogenase, do inglês, *lactate dehydrogenase*; KRB, do inglês, *Krebs-Ringer Buffer*, pH 7,2.; Cl. de Benz., Cloreto de Benzalcónio; L e M, formulações L (nanoemulsão diluída) e M (microemulsão pré-concentrada) em estudo pelo grupo de investigação. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ vs. controlo negativo (ANOVA bidirecional com pós-teste de comparação múltipla de Dunnet).

Adicionalmente foi avaliada a viabilidade pelo ensaio de redução da resazurina (Figura 21 B). Neste ensaio, todas as soluções teste mostraram alguma toxicidade, sendo o

Vicks[®], curiosamente, a mais tóxica. Contudo, avaliando a citotoxicidade pelo ensaio da LDH (Figura 21 C), apenas o controlo positivo parece ter causado morte celular (e consequente uma maior libertação de LDH para o sobrenadante do que no controlo negativo). De notar que o meio tinha sido apenas trocado 3 dias antes, o que explica o valor de 5% de LDH no controlo negativo, pois há uma pequena acumulação de LDH livre no meio ao longo do tempo.

No geral, o ensaio de resazurina parece ter sido sensível a um mecanismo de perda de viabilidade que não levou ao comprometimento da membrana celular. Adicionalmente, o facto de o medicamento Vicks[®] ser seguro para uso clínico em tratamentos de curta duração, e as formulações L e M não serem mais citotóxicas que este, é indicador da potencial segurança para uso intranasal de curta duração destas novas formulações. Contudo, houve um claro efeito na integridade da barreira epitelial (diminuição do TEER), podendo este efeito promover uma absorção mais eficaz de fármacos de baixo coeficiente de permeabilidade.

A interpretação dos resultados foi mais fácil e viável neste modelo, não existindo tanta ambiguidade, devido à maior homogeneidade da resposta entre *inserts*. Outra vantagem foi a possibilidade de realizar testes complementares ao da redução da resazurina. Apesar da avaliação do TEER não ser possível no modelo *ex vivo* em formato de placas de 96 poços, a medição da libertação de LDH poderá ser um parâmetro a testar no futuro, em complementaridade ao ensaio de redução da resazurina. O ensaio da LDH poderá ser normalizado com a lise total dos tecidos no fim do ensaio.

5. Conclusões e perspetivas futuras

Neste trabalho procurou-se desenvolver e otimizar um ensaio com base num modelo *ex vivo* que fosse capaz de avaliar a toxicidade de preparações destinadas à administração por via intranasal no epitélio nasal. Para comparação com este modelo, foi avaliado o modelo comercial *in vitro* MucilAir[™].

Ao longo deste trabalho, várias foram os resultados promissores obtidos através da otimização de determinados parâmetros como: as condições de transporte da mucosa nasal entre a recolha no matadouro e o centro de investigação, onde se verificou essencial o transporte em meio líquido suplementado com antibiótico e antimicótico para uma adequada lavagem das mucosas extraídas; as condições de armazenamento no frio (4 °C) em detrimento do armazenamento na estufa; e também o diâmetro ótimo de corte das porções de mucosa nasal em com biótomo para a realização do ensaio de citotoxicidade numa placa de 96 poços.

Foram compreendidos e avaliados alguns fatores cuja influência não tinha sido considerada numa fase inicial deste trabalho, tais como a baixa eficiência e difícil manuseamento de mucosas nasais de animais de pequeno porte como o rato, a utilização pouco útil da massa como possível medida de homogeneização das porções de mucosa utilizadas devido a diferenças de espessura e a interferência da hemoglobina presente na mucosa nasal nas leituras de absorvância.

Quando comparado com o modelo *ex vivo*, o modelo comercial *in vitro* MucilAir™ apresenta vantagens claras na sua fácil utilização e manuseamento, bem com a facilidade em avaliar simultaneamente parâmetros complementares à viabilidade celular, tendo a drástica desvantagem do seu elevado custo monetário, o que se pretendia colmatar com o desenvolvimento deste ensaio num modelo *ex vivo*.

Este ensaio de avaliação *ex vivo* da toxicidade não foi explorado até ao seu máximo potencial, sendo ainda necessário concluir qual o volume ótimo de soluções teste a aplicar. No futuro, o aperfeiçoamento deste ensaio deve ser continuado, de forma a torná-lo numa ferramenta útil para a comunidade científica, tanto a nível prático como económico.

Referências

1. Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Deliv Transl Res*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1007/s13346-020-00891-5.
2. Erdő F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull* 2018; 143: 155–170.
3. Quadir M, Zia H, Needham TE. Toxicological implications of nasal formulations. *Drug Deliv J Deliv Target Ther Agents* 1999; 6: 227–242.
4. European Medicines Agency. ICH Topic S 7 A - Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.32388/yokp53.
5. FDA. Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. *Guid Ind* 2005; 12.
6. EMA. Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches. *EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012* 2016; 44: 12.
7. Ubani-Ukoma U, Chauhan A, Schultz G, et al. An *ex vivo* cornea infection model. *MethodsX*; 7. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.mex.2020.100876.
8. Ali A, Wahlgren M, Rembratt-Svensson B, et al. Dehydration affects drug transport over nasal mucosa. *Drug Deliv* 2019; 26: 831–840.
9. Wadell C, Bjork E, Camberc O. Nasal drug delivery – evaluation of an *in vitro* model using porcine nasal mucosa. 1999; 7: 197–206.
10. Ladel S, Schlossbauer P, Flamm J, et al. Improved *in vitro* model for intranasal mucosal drug delivery: Primary olfactory and respiratory epithelial cells compared with the permanent Nasal cell line RPMI 2650. *Pharmaceutics*; 11. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080367.
11. Herrera C. The pre-clinical toolbox of pharmacokinetics and pharmacodynamics: *In vitro* and *ex vivo* models. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1–13.
12. Ivanova N, Gugleva V, Dobрева M, et al. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Intech* 2016; i: 13.
13. Pires A, Fortuna A, Alves G, et al. Intranasal drug delivery: How, why and what

- for? *J Pharm Pharm Sci* 2009; 12: 288–311.
14. Illum L. Nasal drug delivery - Possibilities, problems and solutions. *J Control Release* 2003; 87: 187–198.
 15. Costantino HR, Illum L, Brandt G, et al. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm* 2007; 337: 1–24.
 16. Grassin-Delye S, Buenestado A, Naline E, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration - Focus on opioids. *Pharmacol Ther* 2012; 134: 366–379.
 17. Türker S, Onur E, Ózer Y. Nasal route and drug delivery systems. *Pharm World Sci* 2004; 26: 137–142.
 18. Antunes Viegas D, Rodrigues M, Francisco J, et al. Development and application of an *ex vivo* fosphenytoin nasal bioconversion/permeability evaluation method. *Eur J Pharm Sci* 2016; 89: 61–72.
 19. Graff CL, Pollack GM. Nasal drug administration: Potential for targeted central nervous system delivery. *J Pharm Sci* 2005; 94: 1187–1195.
 20. Lalatsa A, Schätzlein AG, Uchegbu IF. *Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier*. Second Edi. Elsevier B.V. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1016/B978-0-08-088504-9.00180-X.
 21. National Cancer Institute. *Ex vivo* - NCI Dictionaries, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ex-vivo> (accessed 19 October 2021).
 22. Fahmy UA, Badr-Eldin SM, Ahmed OAA, et al. Intranasal niosomal in situ gel as a promising approach for enhancing flibanserine bioavailability and brain delivery: In vitro optimization and *ex vivo*/*in vivo* evaluation. *Pharmaceutics*; 12. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060485.
 23. Kumbhar SA, Kokare CR, Shrivastava B, et al. Preparation, characterization, and optimization of asenapine maleate mucoadhesive nanoemulsion using Box-Behnken design: In vitro and in vivo studies for brain targeting. *Int J Pharm* 2020; 586: 119499.
 24. Kumbhar SA, Kokare CR, Shrivastava B, et al. Antipsychotic Potential and Safety Profile of TPGS-Based Mucoadhesive Aripiprazole Nanoemulsion: Development

- and Optimization for Nose-To-Brain Delivery. *J Pharm Sci* 2021; 110: 1761–1778.
25. Tulinski P, Fluit AC, van Putten JPM, et al. An Ex Vivo Porcine Nasal Mucosa Explants Model to Study MRSA Colonization. *PLoS One* 2013; 8: 70–75.
 26. Bellido T, Delgado-Calle J. Ex Vivo Organ Cultures as Models to Study Bone Biology. *JBMR Plus*; 4. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1002/jbm4.10345.
 27. Yao W, Li Y, Ding G. Interstitial fluid flow: The mechanical environment of cells and foundation of meridians. *Evidence-based Complement Altern Med*; 2012. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1155/2012/853516.
 28. M. Treuting P, M Dintzis S (eds). *Comparative anatomy and histology - A mouse and human atlas*. First Edit. Elsevier Inc., https://books.google.pt/books?id=Bqn23_270Q8C&printsec=frontcover&hl=pt-PT#v=onepage&q&f=false (2012).
 29. Harkema JR. Comparative pathology of the nasal mucosa in laboratory animals exposed to inhaled irritants. *Environ Health Perspect* 1990; 85: 231–238.
 30. Samson G, García De La Calera A, Dupuis-Girod S, et al. Ex vivo study of bevacizumab transport through porcine nasal mucosa. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012, pp. 465–469.
 31. Kar M, Bayar Muluk N, Bafaqeh SA, et al. Consensus on Methodology for Experimental Studies of Nasal Mucosal Injury. *J Craniofac Surg* 2020; 31: 289–291.
 32. Kilgour JD, Simpson SA, Alexander DJ, et al. A rat nasal epithelial model for predicting upper respiratory tract toxicity: In vivo-in vitro correlations. *Toxicology* 2000; 145: 39–49.
 33. Emiroglu G, Ozergin Coskun Z, Kalkan Y, et al. The Effects of Curcumin on Wound Healing in a Rat Model of Nasal Mucosal Trauma. *Evidence-based Complement Altern Med*; 2017. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1155/2017/9452392.
 34. Casadei E, Salinas I. Comparative models for human nasal infections and immunity. Epub ahead of print 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dci.2018.11.022>.
 35. Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal

- Epithelium. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 252–269.
36. Riss TL, Moravec RA, Niles AL, et al. *Cell Viability Assays*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805433> (2004).
 37. Fotakis G, Timbrell JA. In vitro cytotoxicity assays: Comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. *Toxicol Lett* 2006; 160: 171–177.
 38. Borra RC, Lotufo MA, Gaglioti SM, et al. A simple method to measure cell viability in proliferation and cytotoxicity assays. *Braz Oral Res* 2009; 23: 255–262.
 39. Invitrogen (ThermoFisher Scientific). alamarBlue™ Cell Viability Reagent - Product Information Sheet. 2019; 1–2.
 40. National Library of Medicine. PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 22 November 2021).
 41. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of cell viability by the lactate dehydrogenase assay. *Cold Spring Harb Protoc* 2018; 2018: 465–468.
 42. Jelinek D, Flores A, Uebelhoer M, et al. Mapping metabolism: Monitoring lactate dehydrogenase activity directly in tissue. *J Vis Exp* 2018; 2018: 1–7.
 43. Sigma-Aldrich. Product Information - L-Lactic Dehydrogenase from bovine heart.
 44. Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, et al. TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. 2016; 20: 107–126.
 45. Epithelix. General Features of MucilAir™, <https://www.epithelix.com/products/mucilair> (accessed 23 November 2021).
 46. Fernández-Campos F, Clares B, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. Ex-vivo and in-vivo assessment of *Cyclamen europaeum* extract after nasal administration. *Pharmaceutics* 2019; 11: 1–12.
 47. Ladel S, Maigler F, Flamm J, et al. Impact of glycosylation and species origin on the uptake and permeation of IgGs through the nasal airway mucosa. *Pharmaceutics* 2020; 12: 1–24.
 48. Mayerhöfer TG, Popp J. Beer's Law – Why Absorbance Depends (Almost) Linearly on Concentration. *ChemPhysChem* 2019; 20: 511–515.

Capítulo II – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

As Farmácias Comunitárias, anteriormente denominadas por Farmácias de Oficina (por se centrarem na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas), têm hoje um papel diferente do que tinham quando a anterior designação ainda era a mais utilizada¹. Hoje em dia e cada vez mais, as Farmácias Comunitárias são um espaço focado no utente, tendo o ato farmacêutico evoluído para dar a resposta necessária para promover, manter ou melhorar a saúde dos cidadãos¹.

A vasta cobertura de Farmácias Comunitárias presente em Portugal leva a que estas sejam muitas vezes o primeiro contacto da população com os cuidados de saúde, sendo aliados indispensáveis do Serviço Nacional de Saúde (SNS)¹. Além disto, é possível constatar-se o aumento dos serviços e atividades prestados pelos Farmacêuticos Comunitários que vão muito além da dispensa de medicação. Desde a validação da prescrição, promoção da literacia em saúde e de estilos de vida saudáveis, deteção precoce de doenças, gestão da terapêutica, administração de medicação, à determinação e avaliação de parâmetros bioquímicos, essenciais para a monitorização de várias patologias, são várias as atividades que um farmacêutico comunitário desempenha e que têm um grande impacto na qualidade de vida dos utentes¹.

Para complementar a formação académica dos alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é dada aos estudantes a oportunidade de realizarem um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, por forma a aplicar os conhecimentos adquiridos até então e compreender, em primeira mão, no que consiste a atividade de um farmacêutico comunitário como um todo².

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária abordado neste capítulo teve lugar na Farmácia Covilhã, tendo início a 1 de março de 2021 e com término a 21 de maio de 2021, perfazendo um total de 12 semanas. Neste período, foi-me dada a oportunidade de tomar contacto com a prática farmacêutica em ambiente laboral, com as atividades e serviços prestados que a ela são inerentes, compreender o funcionamento de uma Farmácia Comunitária enquanto local prestador de cuidados de saúde e também compreender a dinâmica da equipa que permite que tudo aconteça, sempre sob orientação da Dra. Sara Domingos e com a ajuda e o apoio de toda a equipa.

2. Grupo Holon e as suas particularidades

A Farmácia Covilhã é uma das farmácias pertencentes ao grupo Holon, um grupo de farmácias focado no conceito Holon (conceito proveniente do grego *Holos*), realçando que cada farmácia Holon é simultaneamente um todo (individualizado e diferenciado) e parte de algo maior, o grupo Holon^{3,4}. O mesmo conceito se aplica a cada profissional que exerce funções nestas farmácias - o desempenho de cada profissional influencia não só o seu próprio desempenho, como o desempenho de todos⁴.

As farmácias do grupo Holon primam por prestarem um serviço de alta qualidade, focado sempre e totalmente no utente, partilhando a mesma marca, imagem e atitude perante o ato do atendimento⁵. Nestas farmácias é defendido um modelo inovador, proativo, ético, social e ambientalmente responsável, garantindo um serviço de excelência⁵. Esta uniformização das farmácias Holon a nível nacional, estando já presentes nas 18 capitais de distrito⁶, garante que os utentes possam contar com um atendimento semelhante e otimizado em qualquer farmácia Holon do país a que recorram⁷.

Apesar de todas as farmácias pertencentes ao grupo Holon terem os mesmos ideais, a mesma visão e a mesma missão, não têm todas o mesmo proprietário. No que concerne à Farmácia Covilhã, esta colabora de perto com as Farmácias São João, Pedroso e Diamantino, Holon Costa da Caparica e Holon Montijo.

Outra particularidade das farmácias do grupo Holon é o seu lema “um dia todas serão assim”, defendendo um atendimento personalizado com uma abordagem integrada e orientada para o utente, uma linha de produtos própria de qualidade e uma oferta de serviços que melhorem a qualidade de vida e a saúde dos utentes⁶.

3. O impacto da COVID-19

3.1. Caracterização da doença e agente patogénico

A COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease*, descoberta em 2019) é a doença provocada pelo coronavírus, SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2*)⁸. Os coronavírus afetam tanto humanos como outros mamíferos e aves, afetando tipicamente o sistema respiratório provocando sintomas semelhantes aos de uma constipação, que podem evoluir para uma condição mais grave, como pneumonia⁸.

O SARS-CoV-2 foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, na China e pensa-se que tenha sido transmitido aos seres humanos por transmissão zoonótica⁸. A transmissão deste vírus pode ser através do contacto próximo com pessoas infetadas

(transmissão direta) ou por contacto com superfícies e objetos contaminados (transmissão indireta)⁸. A facilidade de transmissão, a novidade do vírus e da doença (apesar de já serem conhecidos outros coronavírus como o MERS-CoV e o SARS-CoV, tendo este último dado origem a uma epidemia em 2002-2003)⁸ e a demora na aplicação de medidas preventivas levou à transmissão rápida deste vírus por vários países.

No dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou que a epidemia de COVID-19 seria, a partir desse dia, uma pandemia⁹, tendo atingido uma disseminação mundial, afetando um vasto número de pessoas⁸.

3.2. Influência da COVID-19 nas farmácias comunitárias, especificamente, na Farmácia Covilhã

Toda a população mundial teve de tomar medidas preventivas e os sistemas e serviços de saúde também tiveram de se acautelar. As farmácias comunitárias, como locais prestadores de cuidados de saúde, tiveram de tomar medidas que protegessem não só os seus utentes, como também os seus profissionais.

A criação da “Linha 1400” foi uma das estratégias para garantir a proximidade entre as farmácias comunitárias e os utentes, sempre garantindo a segurança de ambos os intervenientes. Esta é uma linha gratuita, disponível 24 horas por dia, todos os dias da semana, criada pela Associação Nacional das Farmácias. Esta linha disponibiliza chamadas gratuitas para qualquer utente que precise de se deslocar a uma farmácia comunitária, informando-o de quais as farmácias mais próximas com a sua medicação pretendida disponível. Esta linha permite ainda aos utentes reservar ou encomendar medicamentos ou produtos de saúde e a encontrar medicamentos urgentes com pouca disponibilidade, combinando posteriormente com o seu farmacêutico a recolha dos mesmos na farmácia ou a entrega ao domicílio. Apesar de ter surgido durante a pandemia, este serviço irá perpetuar-se promovendo a comodidade, acessibilidade e segurança na procura de medicação por parte dos utentes¹⁰.

Também foram necessárias medidas legais para combater o excesso de procura de medicação que decorreu durante o confinamento, por medo da possível falta de medicamentos que se poderia sentir. Assim, foi necessário fazer-se cumprir a condição de que cada farmácia só pode dispensar um máximo de 2 embalagens, por linha de prescrição, ou 4 embalagens se se tratar de embalagens em dose unitária, pelo período de um mês. Esta condição foi definida segundo a Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro¹¹, que procedeu à terceira alteração à Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho¹², só tendo sido introduzida no sistema informático a 3 de agosto de 2020, durante a

pandemia de COVID-19, para alertar para o seu cumprimento¹³. Esta condição pode ser contornada mediante uma justificação válida, inserida no sistema, como por exemplo: o utente necessitar de mais de duas embalagens por mês para cumprir a prescrição; perda, extravio ou roubo da medicação; dificuldade de deslocação à farmácia ou ausência do país por um período prolongado de tempo.

Além disto, a Farmácia Covilhã seguiu todas recomendações da Direção Geral de Saúde para garantir a segurança de todos. Algumas das medidas tomadas já não se encontravam em vigor quando iniciei o estágio, nomeadamente os horários de trabalho por turnos/equipas, a utilização de viseiras e a permissão de permanência dentro da farmácia de um número mais restrito de utentes, mas muitas outras ainda tinham de ser cumpridas.

À data de início do meu estágio, a utilização de máscaras FFP2, disponibilizadas pela farmácia, ainda era obrigatória, tal como a existência de acrílicos nos balcões de atendimento, a limpeza de todas as banheiras com encomendas trazidas pelos fornecedores, e limitação do número de utentes que podem estar dentro da farmácia em simultâneo. À entrada da farmácia encontra-se um recipiente com solução aquosa de base alcoólica para que os utentes possam realizar a desinfeção das suas mãos e recipientes semelhantes encontram-se também próximos dos balcões de atendimento para que os profissionais pudessem desinfetar as suas mãos entre cada atendimento. Também perto dos balcões de atendimento se encontram produtos para desinfeção de superfícies, utilizados nos próprios balcões, nos acrílicos e nos terminais de pagamento automático multibanco. Além disto, para garantir a máxima segurança dos utentes, foi implementado o serviço de entregas ao domicílio que continua em vigor até ao momento, por forma a garantir o acesso a medicamentos e produtos de saúde a todos os utentes dentro do concelho da Covilhã.

A pandemia de COVID-19 acrescentou ainda ao *stock* da Farmácia Covilhã os autotestes de deteção de antigénio tanto no exsudado nasofaríngeo, como em saliva. Estes testes eram dispensados aos utentes para auto-testagem, sendo função do farmacêutico aconselhar, explicar e garantir que o utente compreendeu como se realiza o teste, como deve interpretar o resultado e como proceder no caso de um resultado positivo.

3.3. “Programa de testagem Cruz Vermelha Portuguesa - Ensino Superior” na Universidade da Beira Interior

Durante o meu estágio, mais concretamente, entre os dias 19 de abril e 14 de maio de 2021, decorreu a “Estratégia de rastreio no reinício das atividades presenciais na

Universidade da Beira Interior em articulação com a Cruz Vermelha Portuguesa”, com o objetivo de testar cerca de 6000 alunos e 1000 docentes, investigadores e não docentes da Universidade da Beira Interior e dos Serviços de Ação Social da Universidade da Beira Interior em vários postos de rastreio, espalhados pelos vários polos da faculdade. Para este programa recorreu-se à utilização de testes rápidos de deteção de antigénio no exsudado nasofaríngeo, nomeadamente o PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE da marca Abbott, cujo guia de referência rápida se encontra no anexo 2.

Sendo aluna finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tive oportunidade de participar neste programa, como apoio técnico, onde pude estar em contacto direto com o ambiente de um programa de testagem, tendo realizado vários tipos de tarefas. A nosso encargo estavam o controlo das cassetes de testagem, a preparação do material para a colheita da amostra do exsudado nasofaríngeo, assim como o manuseio de alguma documentação inerente à testagem.

4. Localização geográfica e tipologia de utentes da farmácia

Situada fora da zona histórica da cidade da Covilhã, a Farmácia Covilhã localiza-se na Alameda Pêro da Covilhã, partilhando esta Alameda com o Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira. A proximidade destes dois postos de saúde leva ao encaminhamento de muitos utentes vindos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira à Farmácia Covilhã, utentes esses com as mais variadas necessidades, sejam de alteração de medicação, de medicação pós-cirúrgica, de medicação de urgência, entre outras.

Também em grande proximidade com a Farmácia Covilhã, podemos encontrar a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, trazendo até à Farmácia Covilhã uma população de jovens estudantes, muitos deles deslocados das suas farmácias comunitárias habituais, que procuram cuidados de saúde básicos e um aconselhamento cuidado e atencioso por parte dos profissionais da Farmácia Covilhã.

O *Puralã Wool Valley Hotel & SPA* é também um ponto de interesse no que toca a locais e serviços próximos da Farmácia Covilhã, uma vez que a proximidade com este hotel leva a que os seus hóspedes, grande parte estrangeiros ou de outras zonas de Portugal, recorram à Farmácia Covilhã, diversificando bastante os utentes que se dirigem aos balcões desta farmácia.

A proximidade com uma paragem de autocarros também é uma mais-valia, pois permite a utentes que habitam longe da farmácia chegar lá de uma forma rápida e cómoda.

Além de todas estas particularidades, grande parte dos atendimentos diários realizados na Farmácia Covilhã envolvem utentes de acompanhamento local que já são acompanhados nesta farmácia há vários anos. Estes dirigem-se à farmácia para várias situações: dispensa da sua medicação habitual ou de alguma medicação pontual, para uma afeção ligeira e facilmente solucionável com o aconselhamento de um farmacêutico; para usufruir de algum dos serviços prestados na Farmácia Covilhã; ou apenas por valorizarem o aconselhamento farmacêutico em caso de dúvida nalgum campo relacionado com a saúde.

Assim, os utentes da Farmácia Covilhã têm um vasto leque de idades, nacionalidades, tipologias, patologias e requisitos especiais, tornando cada atendimento único e proporcionando-me a oportunidade de contactar e dispensar medicamentos e produtos de saúde muito variados, adequando sempre o discurso ao utente que tive oportunidade de atender.

5. Organização da Farmácia

5.1. Horário de funcionamento

Uma das mais distintas características da Farmácia Covilhã é o seu largo horário de funcionamento, que se estende durante todos os dias do ano, desde as 8h00 até às 00h00, com exceção dos dias em que esta se encontra de serviço, estando assim em conformidade com a Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro¹⁴, alterada pela Portaria n.º 14/2013 de 11 de janeiro¹⁵.

O horário de funcionamento bastante extenso permite aos utentes terem uma maior flexibilidade quanto à sua deslocação à farmácia, tendo a garantia de uma maior disponibilidade de horário, o que se torna muito útil numa farmácia tão próxima de um serviço de urgências (do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de estar na Farmácia Covilhã nos mais diversos horários, tanto em dias úteis, como ao fim de semana e feriados, o que me permitiu contactar com atendimentos e situações diferentes, dependendo do dia e da hora em que me encontrava.

5.2. Quadro de pessoal da Farmácia e respetivas funções

A Farmácia Covilhã tem uma vasta equipa de profissionais que trabalham de forma conjunta para garantir a todos os utentes um serviço exímio, em prol da sua saúde e bem-estar. Concordante com o estipulado nos artigos 23º e 24º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto¹⁶, alterado tanto pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto¹⁷ como pela Lei n.º 16/2013 de 8 de fevereiro¹⁸, a equipa da Farmácia Covilhã é composta por 16 elementos:

- Dez farmacêuticos: Dr. Pedro Diamantino, Dra. Patrícia Amaral, Dra. Carmo Santos, Dra. Sara Domingos, Dra. Cláudia Barata, Dra. Alexandra Afonso, Dra. Catarina Ramos, Dr. Cristiano Alves, Dr. João Máximo e Dra. Eduarda Costa.
- Quatro técnicos de farmácia: Dra. Sílvia Oliveira, Dra. Melanie Filipe, Dr. Eugénio Gonçalves e Dra. Débora Portas, estando a Dra. Débora Portas em estágio profissional.
- Um estafeta, Fábio Rodrigues.
- Uma prestadora de serviços, Dra. Marta Mendes.

Dentro da equipa de farmacêuticos, é de destacar a posição do Dr. Pedro Diamantino como Diretor Técnico da Farmácia Covilhã, encarregando-se de todas as funções estipuladas no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto¹⁶, nomeadamente:

- Ser responsável pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir que todos os utentes são esclarecidos quanto ao modo de utilização de medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que utentes que não se apresentem com receita médica só levem medicamentos sujeitos a esta em casos de força maior, com a devida justificação;
- Garantir o bom estado de conservação dos medicamentos e restantes produtos de saúde;
- Assegurar um aprovisionamento suficiente de medicamentos na farmácia;
- Garantir que todo o quadro de pessoal prime pelo asseio e a higiene continuamente;
- Verificar se todas as regras deontológicas da atividade farmacêutica são cumpridas;
- Garantir que os princípios e deveres impostos pelas leis que regulam a atividade farmacêutica são respeitados e cumpridos.

Na ausência do Dr. Pedro Diamantino, estas funções encontram-se ao encargo das farmacêuticas substitutas, Dra. Patrícia Amaral, da Dra. Carmo Santos e da Dra. Sara Domingos.

Além das funções inerentes e comuns de cada profissional, na Farmácia Covilhã, os seus elementos estão distribuídos por departamentos, cada qual com funções específicas, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Covilhã e respetivas funções e departamentos.

Quadro de Pessoal da Farmácia Covilhã		
Direção Técnica	Dr. Pedro Diamantino	
Farmacêuticas Substitutas	Dra. Patrícia Amaral Dra. Carmo Santos Dra. Sara Domingos	
Equipa da Farmácia	Marketing e Comunicação	Dra. Sílvia Oliveira Dra. Cláudia Barata
	Receituário e Informação	Dra. Alexandra Afonso Dra. Carmo Santos
	Intervenção Farmacêutica	Dra. Sara Domingos Dra. Carmo Santos
	Projetos e Serviços	Dra. Catarina Ramos Dr. João Máximo
	Atendimento Holon	Dra. Sílvia Oliveira Dra. Sara Domingos
	Logística e Portfólio	Dr. Cristiano Alves Dra. Melanie Filipe Dr. Eugénio Gonçalves
	Qualidade	Dra. Cláudia Barata Dra. Catarina Ramos
	Clientes Institucionais	Dr. Cristiano Alves Dr. João Máximo
	Felicidade	Dra. Alexandra Afonso Dra. Melanie Filipe
	Sem departamento atribuído	Fábio Rodrigues (Estafeta) Dra. Débora Portas (Estágio Profissional) Dra. Marta Mentos (Prestadora de serviços) Dra. Eduarda Costa (Farmacêutica)

É importante salientar ainda a presença da Dona Natália Henriques que garante a limpeza e manutenção de todos os espaços da farmácia, assim como todos os profissionais especializados que prestam serviços na Farmácia Covilhã, designados para cada farmácia pelo Grupo Holon, nomeadamente, para o serviço de nutrição, podologia, pé diabético e dermofarmácia.

Os profissionais pertencentes à equipa da Farmácia Covilhã, incluindo os prestadores de serviços, são facilmente identificáveis, pois todos utilizam a bata do Grupo Holon (diferindo apenas no modelo feminino e masculino) e ainda um cartão de identificação com a sua função, nome, número da ordem e o nome da farmácia.

Todos os membros da equipa se mostraram extremamente prestáveis e atenciosos comigo, transmitindo-me os seus conhecimentos, não só técnico-científicos, mas também conhecimentos vindos da sua experiência na profissão e no atendimento ao público. Tomar contacto com profissionais tão exigentes, organizados, metódicos e verdadeiramente dedicados à sua profissão e ao seu papel na comunidade, despertou ainda mais em mim a vontade de fazer mais e melhor, levando-me a apurar o meu espírito-crítico, os meus conhecimentos e as minhas habilidades no geral.

5.3. Espaço físico da Farmácia

5.3.1. Espaço exterior

Como farmácia pertencente ao grupo Holon, a Farmácia Covilhã é esteticamente semelhante às restantes farmácias do grupo Holon, optando por um tom roxo e um aspeto moderno e apelativo, transmitindo confiança e profissionalismo aos utentes que a ela recorrem.

Grande parte da farmácia é envidraçada, com dois dos vidros exteriores completamente cobertos por publicidade a produtos disponíveis na farmácia. A escolha de vidro para compor a maioria das paredes da farmácia permite que os utentes possam vislumbrar alguns produtos do exterior, assim como alguma publicidade e informações expostas nas três peças de mobiliário urbano para informação (vulgarmente chamadas de “mupis”) existentes perto das paredes envidraçadas. Também do exterior é possível verificar quais os serviços prestados na farmácia, apresentados em lista, com cores apelativas e chamativas. A farmácia dispõe de portas duplas, ambas em vidro, a exterior com fechadura e a interior automática. Entre as 8h00 e as 00h00, a porta exterior encontra-se sempre aberta. Ao lado da porta exterior encontra-se o postigo, utilizado nas noites em que a farmácia se encontra de serviço. Também perto da porta exterior, encontram-se quatro folhas afixadas, uma com as farmácias de turno no município da Covilhã, uma

de divulgação da “linha 1400”, uma de informações sobre a COVID-19 e outra com a informação da obrigatoriedade da utilização de máscara de proteção no interior da farmácia. É possível ainda contar com a presença do aviso da existência de um sistema de videovigilância, assim como a indicação de se a farmácia se encontra em funcionamento ou não, pelos vocábulos “aberto” ou “fechado”, respetivamente. Em cima de todas as paredes envidraçadas encontra-se uma faixa roxa com o nome da farmácia e com a indicação de que esta pertence ao grupo Holon.

A Farmácia Covilhã dispõe ainda de um parque de estacionamento, visto por muitos utentes como um grande ponto forte, pois permite que estes se desloquem facilmente à farmácia no seu automóvel ou de táxi. Também para promover a acessibilidade a todos os utentes, os utentes portadores de deficiência têm o acesso ao interior da farmácia facilitado pela rampa disponível, tal como previsto no artigo 10º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto¹⁶.

Além do aspeto inovador, a Farmácia Covilhã cumpre todos os requisitos impostos por lei, estando facilmente identificável pela cruz verde iluminada e pelo vocábulo “farmácia”, dispondo ainda visível do exterior o nome da farmácia, o nome do Diretor Técnico, a informação relativa às farmácias de serviço no município da Covilhã (devidamente iluminada no período noturno) e o seu horário de funcionamento^{16,19}.

5.3.2. Espaço interior

O interior da Farmácia Covilhã, tal como o exterior, segue a dinâmica comum das farmácias do grupo Holon, cumprindo os requisitos da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho do INFARMED, I.P.²⁰ que regulamenta as áreas e divisões mínimas das farmácias comunitárias, remetendo para os n.ºs 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto¹⁶. As divisões obrigatórias para uma farmácia comunitária são então uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório, instalações sanitárias e um gabinete de atendimento personalizado, todas estas de forma separada e individualizada²⁰.

Assim, na Farmácia Covilhã, são garantidas todas as condições para garantir a estabilidade e qualidade dos medicamentos, assim como o à-vontade dos utentes e dos membros dos recursos humanos.

Para isto, a Farmácia dispõe de uma vasta zona de atendimento, com quatro balcões de atendimento em pé e dois balcões de atendimento sentado, com distância suficiente entre eles para garantir a privacidade de cada utente, tal como ressaltado nas Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária²¹. Esta zona está dividida por áreas

temáticas, cada uma das quais com a designação da área e com imagens alusivas à mesma. Temos assim um total de 13 áreas dedicadas, nomeadamente, Medicação Familiar, Saúde Animal, Ortopedia, Primeiros Socorros, Dispositivos Médicos, Sénior, Higiene Oral, Sexualidade, Nutrição, Dermocosmética, produtos Capilares, produtos para Pés e Pernas, produtos para Bebê e Mamã. Os lineares que compõem estas áreas têm entre 4 a 7 prateleiras de vidro e gavetas onde são guardadas amostras dos produtos mais próximos e alguns excedentes. Além deste tipo de lineares, existem ainda duas gôndolas na zona de “Bebê e Mamã”, onde são destacados alguns produtos de grande volume como leites e malas, quatro gôndolas de menor dimensão onde são colocados produtos promocionais ou com campanhas associadas, expositores de parede para alguns produtos que são expostos sem recurso a prateleira, expositores de marcas rotativos e temporários e ainda dois lineares de destaques, um deles com um tema diferente a cada mês, tema esse escolhido pelo grupo Holon, assim como os produtos que são destacados.

Existem três gabinetes individualizados, um próximo da zona de atendimento para a avaliação de parâmetros bioquímicos e dois mais distantes desta área, um para administração de vacinas e injetáveis e outro para consultas de serviços como consultas de nutrição, podologia, pé diabético ou dermofarmácia. O serviço de administração de vacinas e injetáveis requer que estes gabinetes estejam equipados com equipamento e material específico definido na Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro²², alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro²³. Perto destes gabinetes encontra-se ainda uma casa de banho para os utentes da farmácia.

No *backoffice* da farmácia existe uma zona para receção de encomendas com diversas áreas, divididas com um código de cores, o que se torna muito útil e chamativo aquando do manuseamento de encomendas e para a organização e armazenamento de produtos. Produtos encomendados, mas ainda sem receção aguardam numa zona destinada para o efeito, assim como produtos encomendados e já rececionados aguardam numa zona distinta dedicada aos mesmos. Quaisquer reservas de utentes, pagas ou não, são organizadas por ordem cronológica em prateleiras, facilitando a sua procura no ato do levantamento da reserva. Parte da zona de receção de encomendas do *backoffice* é também ocupado pelo *robot Rowa*[®] para o armazenamento e dispensa de medicamentos.

Próxima da área para receção de encomendas existe também uma zona de arquivo com bibliografia de apoio e documentação inerente à atividade da farmácia.

Numa zona mais interna da farmácia podemos encontrar um gabinete para o Diretor Técnico, uma zona de vestiários, casas de banho e de alimentação para os funcionários

da farmácia, e ainda um armazém de excedentes ou produtos volumosos com acesso a uma sala de arrumos. Perto do armazém encontra-se o laboratório da farmácia, discutido neste capítulo, na subsecção referente à preparação de medicamentos manipulados.

5.4. Equipamentos e recursos informáticos da Farmácia

A Farmácia Covilhã conta com vários equipamentos e recursos informáticos que permitem que a sua atividade corra de maneira exímia e exemplar.

Em termos de equipamentos e *hardware*, é possível encontrar o *robot* Rowa®, já referido, onde são armazenados a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que não requerem condições especiais de conservação, assim como alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) por conveniência, graças à larga quantidade de dispensas associadas a estes medicamentos.

Outros equipamentos específicos e essenciais às atividades desenvolvidas na farmácia comunitária são os aparelhos utilizados para a determinação de parâmetros bioquímicos, dispondo do Callegari™ - CR 3000, do Hartmann - *Tensoval Duo Control* e do IntelliSense™ – Omron *Digital Blood Pressure Monitor* HEM-907.

Também os computadores, terminais de pagamento automático multibanco, telefone fixo, telemóvel e impressoras diversas fazem parte do equipamento necessário ao bom funcionamento da farmácia.

Já em termos de *software*, a Farmácia Covilhã dispunha do Sifarma2000, uma ferramenta de gestão e atendimento para as farmácias comunitárias, disponibilizada pela Glintt. Este programa informático é uma das ferramentas essenciais ao quotidiano de uma farmácia. Este permite a gestão de todo o processamento de aquisição e receção de medicamentos e produtos de saúde, permitindo inclusive aceder ao *stock* remoto de farmácias Holon parceiras. Auxilia também no decorrer dos atendimentos através de avisos, alertas e informação científica referente ao medicamento em questão desde referência às substâncias ativas e excipientes, indicações terapêuticas, posologia habitual por faixas etárias, reações adversas a alertar, contraindicações à toma do medicamento e interações com alimentos ou com outros fármacos. Apesar desta informação ser regularmente atualizada, o farmacêutico deve ter sempre espírito crítico e adaptar a situação ao utente que tem perante si. Em caso de dúvida, é sempre preferível confirmar noutra fonte fidedigna como as discutidas na secção seguinte.

Outros *softwares* úteis que são utilizados na Farmácia Covilhã incluem o FarmacoSmart, onde é feita a criação e gestão dos cartões de fidelização das farmácias Holon da zona da

Covilhã e Fundão; o cardPresso, onde estes cartões são impressos; o *gadget* da OCP Portugal, utilizado para consulta de faturas, verificação de *stocks* neste distribuidor grossista e realização de encomendas; o g-Log[®], para processamento dos dados de temperatura e humidade dos vários locais de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde; o *software* associado ao sistema de videovigilância e ainda outros programas inerentes aos computadores como um *browser*, calculadora, Microsoft Excel, entre outros.

6. Informação e Documentação Científica

6.1. Informação e Documentação Científica Geral

Para apoiar as atividades desenvolvidas em farmácia comunitária, as farmácias devem estar providas de fontes de informação científica atualizada e fidedigna que permitam esclarecer dúvidas e questões que possam aparecer.

Segundo o artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto¹⁶, todas as farmácias devem ter à disposição a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos que sejam indicados pelo INFARMED, I.P..

As Boas Práticas Farmacêuticas ressalvam ainda que as farmácias devem, obrigatoriamente, ter acesso a fontes como o Prontuário Terapêutico e Resumos das Características dos Medicamentos (consultados várias vezes pelo *website* do Infomed), como forma de apoio aquando da dispensa de medicamentos e/ou aquando da necessidade de esclarecer a posologia mais adequada e comum para um determinado diagnóstico, eventuais interações, contraindicações, reações adversas mais ou menos frequentes, precauções, entre outras questões²¹.

6.2. Informação e Documentação Científica disponibilizada pelo grupo Holon às suas farmácias

Sendo a Farmácia Covilhã uma farmácia pertencente ao grupo Holon, os seus farmacêuticos e técnicos de farmácia têm acesso a informação científica exclusiva elaborada, protocolada e resumida pelo grupo Holon e disponibilizada num *website* para uso interno aos membros deste grupo.

Esta documentação vai desde protocolos de dispensa, protocolos de procedimentos e serviços prestados na farmácia, a esclarecimentos sobre patologias e afeções comuns, equipando os profissionais do grupo Holon de conhecimentos e informação complementar à sua formação académica e aos documentos legalmente exigidos,

possibilitando assim um atendimento mais cuidadoso, esclarecedor, atento ao detalhe e cientificamente correto.

7. Medicamentos e outros produtos de saúde

São vastos os medicamentos e produtos de saúde que se encontram acessíveis aos utentes na Farmácia Covilhã.

Durante o meu estágio pude tomar contacto com medicamentos de referência, os correspondentes genéricos, estupefacientes e psicotrópicos e até medicamentos manipulados (discutidos na secção dedicada à sua preparação).

Além dos medicamentos para uso humano, muitos são os produtos com os quais contactei, desde produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementos alimentares, produtos fitoterapêuticos, produtos para alimentação especial, infantil e dietética, dispositivos médicos variados, medicamentos para uso veterinário e medicamentos e produtos homeopáticos.

Tornou-se essencial consultar o Estatuto do Medicamento²⁴ por forma a dominar determinados termos, como, por exemplo:

- **Medicamento:** substância ou associação de substâncias que tenha propriedades curativas ou que permitam prevenir doenças ou sintomas, que auxilie num diagnóstico médico, ou ainda que restaure, corrija ou modifique funções fisiológicas, através da sua ação farmacológica, imunológica ou metabólica.
- **Medicamento de referência (“de marca”):** medicamento originalmente autorizado, tendo sido avaliado em todos os ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos necessários, dispondo de toda a documentação exigida.
- **Medicamento genérico:** medicamento equiparado ao medicamento de referência por ter a mesma substância ativa, qualitativa e quantitativamente, e a mesma forma farmacêutica, tendo sido a sua bioequivalência ao medicamento de referência comprovada por estudos de biodisponibilidade adequados.
- **Medicamento homeopático:** medicamento com origem em substâncias *stock* ou matérias-primas homeopáticas, fabricados de acordo com a farmacopeia europeia ou com uma farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro.

Foi também fundamental compreender o que são estupefacientes e psicotrópicos, substâncias com propriedades terapêuticas relevantes, mas com potencial abusivo

através do seu uso ilícito²⁵, que pelas suas propriedades exigem um controlo mais rigoroso.

8. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento e o armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde existentes na Farmácia Covilhã foram as primeiras áreas com as quais tive contacto no início do meu estágio. Ter começado por esta área trouxe vantagens diretas e indiretas, pois pude familiarizar-me com os vários produtos, marcas comerciais e gamas, algo que acaba por passar despercebido durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, enquanto podia conhecer a equipa de profissionais, a dinâmica da farmácia e os vários departamentos, enquanto ganhava alguma destreza na utilização do Sifarma2000. Este período veio então a tornar-se muito útil aquando da realização de atendimentos numa fase bastante posterior do meu estágio.

O correto aprovisionamento dos medicamentos e produtos de saúde é fulcral ao sucesso e sustentabilidade de uma farmácia, pois permite o acesso contínuo de medicamentos e produtos de saúde aos utentes, permitindo a rentabilidade económica também necessária. A manutenção das condições de armazenamento adequadas garante que os utentes não só tenham acesso a medicação e produtos de saúde, como garante que estes são os mais seguros e com a maior qualidade e estabilidade possível.

8.1. Seleção de fornecedores

Os fornecedores e distribuidores grossistas desempenham um papel essencial numa farmácia comunitária, pois garantem a disponibilidade de medicamentos, produtos de saúde, material para acondicionamento e para uso interno, garantindo a sua segurança e o respeito pela sua estabilidade no percurso da entrega.

A Farmácia Covilhã dispõe de dois fornecedores principais, a OCP Portugal e a Empifarma. A escolha destes fornecedores tem por base vários fatores, nomeadamente, a disponibilidade de horários de entregas, a quantidade de entregas diárias que o fornecedor pode fazer, os produtos que este fornecedor consegue disponibilizar à farmácia e os preços e descontos que este tem nos produtos adquiridos pela farmácia. A OCP Portugal efetua duas entregas diárias, uma, pelas 5h00 e outra próxima das 15h00. Já a Empifarma efetua a sua entrega pelas 11h00, todos os dias, com exceção do fim de semana. A variedade de horas de entrega de encomendas garante que a farmácia não fica demasiado tempo com produtos sem *stock*.

Fora os distribuidores grossistas habituais, por vezes é preciso recorrer a fornecedores distintos para a encomenda de produtos muito específicos que não se encontram disponíveis no *stock* habitual da farmácia, como meias de compressão feitas à medida dos utentes, alguns produtos ortopédicos ou dispositivos médicos. Neste caso, os fornecedores são contactados excepcionalmente, não deixando de ser importante a presença destes fornecedores para garantir a disponibilidade desses produtos.

8.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Através dos distribuidores grossistas com a qual a Farmácia Covilhã colabora, é possível adquirir os mais diversos medicamentos e produtos de saúde. Para fazer esta aquisição é necessário realizar encomendas, que podem ser:

- Encomendas diárias: Todos os dias úteis ao início da manhã e ao início da tarde, no caso da OCP, e durante a manhã, no caso da Empifarma, o farmacêutico ou técnico de farmácia gera o pedido deste tipo de encomendas e o Sifarma2000 sugere os produtos e as quantidades a encomendar, com o intuito de colmatar as saídas do dia anterior de produtos que atingiram o *stock* mínimo definido. Esta sugestão pelo Sifarma2000 é conferida por um farmacêutico ou técnico de farmácia que verifica a necessidade da reposição de *stock*, qual o distribuidor grossista mais rentável e qual o preço praticado no momento. De seguida, o pedido de encomenda é enviado pelo Sifarma2000.
- Encomendas instantâneas: Quando, durante um atendimento, um produto se encontra indisponível na Farmácia Covilhã, pode ser feita uma encomenda instantânea desse produto. Esta é também realizada através do Sifarma2000 e permite-nos informar o utente da hora e data de entrega prevista.
- Encomendas manuais: Caso haja necessidade, por uma procura momentânea muito elevada ou por qualquer outro motivo, o farmacêutico ou o técnico de farmácia podem fazer uma encomenda manual. Esta tem um processamento semelhante ao das encomendas diárias, mas quem define à partida quais os produtos a encomendar deixa de ser o Sifarma2000 e passa a ser o farmacêutico ou o técnico de farmácia. A sua entrega é feita nos horários das entregas das encomendas diárias.
- Encomendas por telefone: Quando se trata de produtos peculiares, não registados no sistema informático, ou com especificações rigorosas que possam motivar erros no pedido e na entrega, pode ser feito um pedido por telefone, confirmando a existência do produto no distribuidor grossista, confirmando a identidade exata

do produto e realizando a encomenda diretamente com o distribuidor grossista, por contacto telefónico.

- Encomendas pelo *gadget* da OCP Portugal: No caso da OCP, esta oferece uma outra forma de encomendar produtos. A aplicação informática (*gadget*) da OCP permite seleccionar o produto pretendido (se estiver disponível) e efetuar a sua encomenda direta. A entrega do produto será feita aquando da entrega das encomendas diárias da OCP.

Além deste tipo de encomendas, existe ainda a possibilidade de fazer encomendas diretamente a laboratórios e marcas. Estas encomendas são feitas pelo Diretor Técnico e são encomendas de quantidades muito acima do encomendado diariamente ou em encomendas instantâneas. Estas encomendas são realizadas pois, tipicamente, apresentam claras vantagens económicas. Os laboratórios entram em contacto com o Diretor Técnico por forma a divulgar os seus produtos e são sugeridas propostas de encomenda de uma grande quantidade de produtos com determinados descontos ou campanhas.

Uma outra via de aquisição de medicamentos é a chamada Via Verde do medicamento. Este projeto está descrito na Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 de 15 de fevereiro de 2015 do INFARMED, I.P.²⁶ e trata-se de uma via excepcional de aquisição de medicamentos rateados que não tenham *stock* na farmácia, através de uma receita médica válida. Assim, desde que os utentes se apresentem na farmácia com uma prescrição válida, é possível garantir a dispensa destes medicamentos de difícil acesso.

8.3. Receção de encomendas

As encomendas vêm sempre acompanhadas da fatura ou guia de remessa correspondente, onde são identificados todos os produtos e medicamentos constantes dessa encomenda, sendo possível encontrar o seu nome, Código Nacional do Produto, quantidade, validade, preço de venda à farmácia (PVF) individual e de todas as embalagens desse produto ou medicamento, preço de venda ao público (PVP), exceto em medicamentos e produtos de venda livre, o Imposto de Valor Acrescentado, o valor total da encomenda e o número total de embalagens de todos os produtos. Caso tenha havido um lapso do distribuidor e a guia de remessa ou fatura não tenha sido entregues na farmácia e se se tratar de uma encomenda da OCP Portugal, a fatura pode ser consultada e impressa a partir do *gadget* da OCP. Se a encomenda for de outro fornecedor, é preciso entrar em contacto com o mesmo e pedir que enviem a fatura em falta.

A maioria das encomendas têm os seus produtos acondicionados em contentores de plástico, chamadas vulgarmente de “banheiras”, que diferem fisicamente entre distribuidores grossistas. É de notar que os contentores que contenham produtos que requerem refrigeração diferem dos restantes, para que sejam mais facilmente identificáveis. Dependendo do produto encomendado, alguns podem ser enviados em paletes de madeira ou em caixotes de cartão, dependendo do seu tamanho.

O início do processo de receção começa pelo armazenamento temporário dos produtos que requeiram refrigeração, numa zona do frigorífico identificada para o efeito, para que não fiquem a aguardar o seu processamento numa temperatura que não a adequada. As primeiras encomendas a rececionar são tipicamente as de menor volume (instantâneas), pois há uma grande probabilidade de existirem reservas ou medicamentos e produtos com uma maior urgência de serem rececionados e entregues ao utente em questão. Recorre-se então à secção “Receção de encomendas” no Sifarma2000, onde é escolhida qual a encomenda que se quer rececionar pelo seu número de encomenda. Posteriormente são colocados nos campos apropriados o número da fatura, o número total de embalagens debitadas nessa fatura e ainda o valor total da fatura. Estes dados são úteis no final da receção, para servirem de confirmação. Com a encomenda já identificada no Sifarma2000, os produtos são introduzidos individualmente, através da leitura ótica do seu *QRcode* identificativo, do seu código de barras referente ao seu Código Nacional do Produto, ou, caso a leitura esteja impossibilitada por algum motivo, introduzindo manualmente o Código Nacional do Produto. À medida que os produtos são introduzidos, é verificada a validade constante na embalagem e a constante no sistema, assim como o PVP, caso este esteja na embalagem. A data de validade no sistema referente a esse produto deve ser atualizada sempre que o *stock* desse produto tenha chegado a zero ou sempre que a data do novo produto seja inferior à data de validade das embalagens desse produto que já existam na farmácia. Durante a leitura ótica, os produtos e medicamentos que forem identificados como pertencendo a reservas são colocados à parte para posterior associação com o talão de reserva.

Quando todos os produtos dessa encomenda tiverem sido introduzidos, é necessário recorrer à fatura e corrigir o PVF, assim como o PVP. O PVF por vezes pode precisar de ser ajustado pela existência de determinadas condições de desconto. O PVP é o “preço máximo dos medicamentos para venda ao público no estágio de retalho”²⁷, tendo na sua composição o preço de venda ao armazenista, ou seja, o preço máximo para os medicamentos no estágio de produção ou importação, a margem de comercialização do distribuidor grossista, a margem de comercialização do retalhista, a taxa sobre a

comercialização de medicamentos e o Imposto de Valor Acrescentado, tal como definido no artigo 9.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho²⁷.

O n.º 1 do artigo 12.º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho do Ministério da Saúde²⁸ define as margens máximas de comercialização tanto para farmácias como para distribuidores grossistas, estipuladas consoante o preço de venda ao armazenista, para os MNSRM participados e para os MSRM quer sejam participados ou não. Assim sendo, o PVP deste tipo de medicamentos não pode ser alterado e vem inscrito na embalagem do medicamento, vindo também já discriminado na fatura. Quando o PVP destes medicamentos aparece automaticamente no Sifarma2000 e não é concordante com o que se encontra na embalagem, aciona-se o comando “Shift+P” por forma a seleccionar um dos preços definidos para esse produto que corresponda ao preço dessa embalagem. Estas disparidades de preços podem acontecer por ter ocorrido uma atualização de preços e ainda existirem unidades do produto com o preço anterior.

Se se tratar de um medicamento ou produto de venda livre, o Diretor Técnico decide a margem de lucro a aplicar, dependendo o PVP dessa margem. O PVP deste tipo de produtos pode ser definido tendo em conta o seu PVF, Imposto de Valor Acrescentado e tendências de mercado, por comparação com o preço aplicado na concorrência e nas restantes farmácias parceiras (deve ser concordante entre estas).

Terminada a confirmação dos preços dos medicamentos e produtos de saúde, verifica-se se o valor total da encomenda e se o número total de embalagens coincide com o descrito na fatura. Se tudo estiver correto, a receção da encomenda é aprovada e a fatura original é assinada, datada e armazenada numa gaveta específica para o efeito.

Se durante a receção de encomendas forem verificados medicamentos ou produtos danificados, não pedidos ou com outros motivos que justifiquem uma reclamação, estes são colocados de lado, após a sua receção, aguardando o processo de devolução ou pedido de crédito para a farmácia.

8.4. Devolução de medicamentos e produtos de saúde

A devolução de medicamentos e produtos de saúde pode ter vários motivos: embalagem danificada, validade expirada ou demasiado curta para ser dispensada, erro ou troca do produto enviado, envio de produtos não pedidos, falha no cumprimento do preço faturado previamente acordado, ou até pedido de recolha por parte do fornecedor, do INFARMED, I.P. ou de outra autoridade com poder para tal. Os produtos que cumpram algum destes critérios são devolvidos aos fornecedores, sendo necessário processar esta devolução informaticamente no Sifarma2000.

Assim, após receção dos produtos a devolver, através do Sifarma2000 na área de gestão de devoluções é criada uma nota de devolução onde é necessário identificar o fornecedor, a data e hora prevista para a recolha dos produtos (tipicamente coincidente com a data e hora da entrega de encomendas posteriores), os produtos em causa e as suas quantidades, o motivo da devolução e a origem, ou seja, o número da fatura onde esse produto veio debitado. Após aprovação da nota de devolução, são impressas três cópias deste documento, posteriormente datadas, assinadas e carimbadas pelo farmacêutico responsável por esta área. A nota de devolução original e duplicada são colocadas junto dos produtos a devolver, dentro de uma banheira ou de uma caixa de cartão (dependendo do fornecedor), na zona do armazém onde é feita a entrega de encomendas para que os fornecedores possam recolher esta documentação e os produtos em causa. Já o triplicado da nota de devolução deve ser datado e assinado, carimbado ou etiquetado pelo funcionário da entidade que está a recolher os produtos a devolver, sendo guardado posteriormente no dossiê da farmácia apropriado, organizadas por entidade/fornecedor, servindo de confirmação da devolução desses produtos.

As entidades a quem foram devolvidos os produtos, caso aprovelem a devolução, podem, dependendo do motivo da devolução, substituir o produto devolvido ou enviar à farmácia uma nota de crédito para devolver o montante debitado previamente. Se a entidade fornecedora entender que o motivo de devolução não é válido, o produto em causa é novamente enviado à farmácia.

Aquando do meu estágio foi necessário devolver todos os produtos de determinados lotes de uma campanha promocional da marca Caudalie®. O pedido de devolução por parte da marca foi feito por *email*, alegando que a embalagem promocional não fazia referência ao produto no seu interior e, portanto, apesar do produto ser seguro, não seria completamente honesto, indo contra os valores da marca. Foram recolhidas as embalagens do produto com os lotes referidos no *email* e estes foram devolvidos à marca pelo processo anteriormente referido.

8.5. Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde

Tal como referido nas Boas Práticas Farmacêuticas, o armazenamento de todos os medicamentos e produtos de saúde passíveis de serem dispensados em farmácia comunitária devem garantir que são cumpridas todas as condições de conservação exigidas por estes produtos²¹.

A Farmácia Covilhã dispõe de várias zonas e equipamentos que garantem o correto armazenamento dos seus produtos, nomeadamente, o *robot* Rowa®, espaços no

backoffice dedicados para este efeito, prateleiras destinadas especificamente para os produtos reservados (pagos ou não), dois frigoríficos, o armazém geral e ainda gavetas e prateleiras atrás dos vários balcões de atendimento. Todos os medicamentos e produtos de saúde têm o seu local de armazenamento descrito no Sifarma2000 para facilitar a procura do produto aquando da dispensa dos mesmos durante atendimentos.

MSRM e MNSRM com grande rotatividade de consumo que exigem uma temperatura entre os 15 e os 25 °C e um teor de humidade que não ultrapasse os 60% são armazenados no *robot* Rowa®, sendo os excedentes armazenados no *backoffice*, com a respetiva identificação. Dentro do *robot* os produtos são armazenados por forma a fazer a melhor gestão do espaço disponível possível, tendo em consideração o tamanho das várias embalagens dos produtos. No ato da dispensa, o *robot* tem sempre em consideração que os primeiros produtos a saírem do seu local de armazenamento são os que têm o prazo de validade mais curto. Este conceito tem por base o princípio FEFO (“*First-Expire, First-Out*”), sendo aplicado autonomamente pelo *software* do *robot*, mas sendo também transversal a toda a farmácia e a todas as zonas de armazenamento. Se se der o caso de dois exemplares do mesmo produto possuírem o mesmo prazo de validade, é aplicado o princípio FIFO (“*First-In, First-Out*”), semelhante ao FEFO e também transversal a todas as zonas de armazenamento, a prioridade da dispensa é dada ao produto que chegou à farmácia primeiro.

Produtos de saúde com grande volume como leites e outros produtos de puericultura, produtos de dermofarmácia e cosmética, produtos para a higiene oral, entre outros, são armazenados no armazém geral, sendo respeitadas também as condições de temperatura e humidade descritas no parágrafo anterior.

Para os medicamentos e produtos de saúde que exigem temperaturas de conservação entre os 2 e os 8 °C, e valores de humidade entre os 80 e os 100%, a Farmácia Covilhã dispõe de dois frigoríficos, onde os produtos são armazenados por ordem alfabética, respeitando também os princípios anteriormente referidos.

Por forma a confirmar que as condições de temperatura e humidade estão a ser respeitadas, existem termohigrómetros dentro dos frigoríficos e em zonas estratégicas da zona de atendimentos, do *robot* e do armazém. Os resultados obtidos nestes termohigrómetros são processados pelo *software* g-log® em forma de gráfico e são analisados pela farmacêutica responsável por esta área que verifica se existiram algumas anomalias e, caso existam, procura justificá-las. As anomalias mais comuns ocorrem nas temperaturas registadas nos termohigrómetros dos frigoríficos, principalmente aquando da verificação de *stocks* ou de prazos de validades, em que se pode dar o caso de ocorrer

um ligeiro aumento de temperatura, rapidamente corrigido. Estes gráficos são posteriormente armazenados em dossiê destinado para este efeito. Os gráficos de uma das verificações feitas aquando do meu estágio podem ser encontrados no anexo 3.

8.6. Controlo de prazos de validade de medicamentos e produtos de saúde

Na Farmácia Covilhã, os prazos de validade dos medicamentos e produtos de saúde são controlados mensalmente. Com recurso ao Sifarma2000, é impressa uma lista de todos os medicamentos e produtos de saúde com validade a terminar dentro de 6 meses.

Através desta listagem é feita a verificação física confirmando a validade inscrita na embalagem e o número de embalagens desse produto que tenham a mesma validade e o número de embalagens total. Caso a data verificada na embalagem seja superior à data de validade referente à lista atualmente impressa, deve-se tomar nota e atualizar os prazos de validade e o número de embalagens no sistema informático.

Após verificação dos prazos de validade e atualização da listagem anteriormente referida, todos os produtos com um prazo de validade verificado de 6 meses são separados dos restantes, dando-lhes destaque e prioridade no ato da dispensa ou, caso se tratem de MNSRM ou outros produtos de saúde elegíveis para o efeito, podem ser implementadas estratégias promocionais que permitam o mais rápido escoamento dos produtos.

Durante esta verificação, assim como durante a normal atividade do quotidiano da farmácia, podem ser detetadas incongruências relativamente ao nível de *stock* informático e ao nível de *stock* real. Estas disparidades são anotadas numa tabela própria para o efeito onde é identificado o produto (por Código Nacional do Produto e nome), a quantidade excedente ou em falta e ainda o motivo provável para o erro, caso se suspeite de um. Posteriormente, o farmacêutico responsável por esta área verifica e corrige a situação.

9. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista no medicamento, mas o foco da sua profissão é e será sempre o utente, tal como explicita o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, ao referir que “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente”²⁹. A interação estabelecida com o utente e a confiança inerente a essa relação gera melhores resultados em saúde e, assim, uma população mais saudável, informada e esclarecida. Aquando da interação entre o farmacêutico e o utente, é importante ressaltar os aspetos mais relevantes referentes à

toma do medicamento em questão, garantindo o uso racional do medicamento, adequando sempre o processo de transmissão de informação ao utente que se apresenta ao balcão, disponibilizando esta informação por via oral, escrita ou ainda por outra via que garanta a compreensão por parte do utente (uso de folhetos, pictogramas, esquemas, entre outros). Durante o meu estágio pude lidar com vários utentes, de vários estratos sociais, idades, mentalidades e convicções, conseguindo assim pôr em prática diferentes técnicas e abordagens aquando da interação com os utentes.

Ter realizado o meu estágio numa farmácia Holon também me possibilitou aprender, presenciar e realizar os atendimentos padronizados dentro deste grupo de farmácias. Este atendimento é focado no utente, como todos devem ser, mas procura mostrar que o farmacêutico se encontra sempre presente, informado, comunicativo e empenhado em estabelecer o melhor relacionamento com o utente possível⁴.

Faz parte de uma interação cuidada e atenciosa para com o utente saber qual a informação necessária a transmitir ao utente, por forma a que a utilização do medicamento seja feita de forma segura e eficaz. O farmacêutico deve também transmitir e garantir a compreensão de eventuais contraindicações, precauções, efeitos adversos e interações que possam estar associadas à utilização do medicamento, adequando sempre ao utente, à sua condição, e dando especial atenção a grupos especiais como grávidas, lactantes, crianças ou idosos²¹.

Faz também parte do papel do farmacêutico, enquanto “agente de saúde”²⁹, identificar, quantificar, avaliar e prever riscos inerentes ao uso do medicamento, através dos princípios da farmacovigilância²¹. O farmacêutico deve não só reportar qualquer reação adversa ao medicamento (RAM) que seja detetada, como deve também transmitir ao utente a necessidade de este informar o seu farmacêutico caso suspeite de alguma RAM ou que pode ser o próprio utente a reportar uma suspeita de RAM. O farmacêutico, caso suspeite de uma RAM deve notificá-la via *online* através do Portal RAM, necessitando para isso de saber descrever os sinais e sintomas da RAM e a sua relação com a toma dos medicamentos, a duração, gravidade e evolução, o medicamento suspeito, a data de início e de suspensão da terapia, o lote, via de administração e indicação terapêutica e ainda outros medicamentos que o utente esteja a tomar²¹.

Para alcançar resultados terapêuticos de excelência, para além da correta toma da medicação prescrita ou aconselhada pelo farmacêutico, é igualmente importante conservá-la corretamente. O farmacêutico deve garantir que o utente sai da farmácia informado das condições de conservação necessárias à manutenção da estabilidade dos seus medicamentos, assim como da importância da utilização exclusiva de

medicamentos que se encontrem dentro do prazo de validade e, quando aplicável, dentro do prazo de validade após abertura, prazo este que condiciona a duração da possível utilização de determinados medicamentos.

O papel do farmacêutico estende-se também à promoção da correta gestão de resíduos inerentes ao consumo de medicamentos e produtos de saúde, como embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Este tipo de resíduos constitui um claro risco para o meio ambiente sempre que não lhes é dado o tratamento adequado. Assim, a VALORMED é a entidade responsável pela gestão destes resíduos, disponibilizando às farmácias comunitárias contentores para que os utentes possam colocar os seus resíduos³⁰. A VALORMED conta com os farmacêuticos para promoverem a adesão dos utentes a este sistema de gestão de resíduos, lembrando-os de trazerem à farmácia as suas embalagens de acondicionamento primário e secundário de medicamentos e também medicamentos fora de uso ou com prazo de validade expirado³¹. No caso da Farmácia Covilhã, os contentores da VALORMED eram recolhidos pela OCP Portugal, aquando da entrega das suas encomendas, sendo necessário dar saída destes no Sifarma2000, tal como é também necessário rececioná-los no sistema aquando da sua chegada à farmácia. Tanto a tarefa de promoção da adesão a este processo de gestão de resíduos, como a tarefa de dar entrada e saída dos contentores para o efeito, foram tarefas que tive a oportunidade de realizar durante o meu estágio.

10. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é uma das principais atividades desempenhadas pelos farmacêuticos comunitários. Esta dispensa pressupõe uma verificação e avaliação da prescrição médica ou do pedido do utente em regime de automedicação, por forma a validar a prescrição ou o pedido, garantindo o uso correto dos medicamentos²¹. Tal como é descrito nas Boas Práticas Farmacêuticas, o farmacêutico deve procurar “identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos”, diminuindo o risco de resultados negativos associados à medicação²¹.

Pude tomar contacto com esta atividade na fase final do meu estágio, tendo começado por assistir a vários atendimentos, podendo esclarecer dúvidas e aprender controlos essenciais no Sifarma2000. Posteriormente atendi vários utentes, sob supervisão de um farmacêutico, sendo-me garantida autonomia para comunicar com o utente, tendo assim a possibilidade de adequar o meu discurso, individualizar o atendimento e mostrar-me sempre disponível para informar, ajudar e esclarecer dúvidas ou preocupações que os utentes pudessem apresentar.

Foi durante este período que pude verdadeiramente reconhecer que a comunicação de forma correta e coerente, a entrega de informação por via oral e escrita e o bom relacionamento com os utentes tem uma correlação direta com melhores resultados terapêuticos.

Tal como esclarecido no artigo n.º 113 do Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto), quando pensamos na dispensa de medicamentos, podemos classifica-los em MSRM e MNSRM²⁴. Apesar das obrigações que o farmacêutico tem em aconselhar, validar e esclarecer serem transversais aos dois tipos de dispensa, cada uma tem determinadas particularidades.

10.1. Dispensa de MSRM

Os MSRM incluem medicamentos cujo seu consumo sem vigilância ou em frequência excessiva, com um propósito diferente do destinado, possa constituir um risco para o utente, direta ou indiretamente, que tenham na sua composição substâncias ou preparações à base de substâncias cuja atividade ainda não foi totalmente aprofundada ou ainda quando estes são destinados à administração por via parentérica²⁴.

Estes podem ainda ser classificados em medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial ou medicamentos de receita médica restrita, cuja utilização se restringe a certos meios especializados. Os medicamentos de receita médica renovável destinam-se a utentes com patologias ou tratamentos prolongados que podem ser adquiridos várias vezes sem necessidade de nova prescrição. Os medicamentos prescritos em receita especial incluem medicamentos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos, que tenham potencial de abuso ou que tenham substâncias inovadoras que exijam uma maior precaução. Já os medicamentos que requerem uma receita médica restrita incluem medicamentos de uso exclusivo hospitalar, medicamentos que se destinem ao tratamento de patologias que são diagnosticadas apenas em meio hospitalar ou em estabelecimentos diferenciados, medicamentos para doentes em ambulatório que possam causar efeitos adversos muito graves, podendo ser necessário que esta prescrição seja feita por um especialista e que haja uma vigilância acrescida durante o tratamento²⁴.

A prescrição de medicamentos pode então ter por base vários tipos de receitas que respeitam várias regras. As prescrições podem ser Eletrónicas Desmaterializadas (PED), Eletrónicas Materializadas (PEM), ou ainda Manuais³².

As PED são acedidas com recurso a equipamentos eletrónicos, sendo feitas num *software* que valida e regista a receita no sistema central de prescrições, ou Base de

Dados Nacional de Prescrições³³. Estas receitas são enviadas para os telemóveis dos utentes ou podem também encontrar-se disponíveis na aplicação para *smartphones* SNS 24, área pessoal do portal do SNS 24 ou no *email* dos utentes³⁴. Já as PEM tratam-se de prescrições igualmente feitas com recurso a um *software* e que são impressas, no momento da prescrição, através desse mesmo *software*. As PEM são igualmente registadas na Base de Dados Nacional de Prescrições antes de serem impressas. Atualmente, procura-se uma desmaterialização ao longo do circuito de prescrição, dispensa e posterior conferência do receituário³³, pelo que é obrigatória a prescrição pela PED, também chamada de “Receita Sem Papel”, segundo o artigo 5.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pela Portaria n.º 138/2016, de 13 de maio e pela Portarias n.º 284-A/2016, de 4 de novembro^{11,12,35}.

As receitas manuais são reservadas para exceções e encontram-se em progressivo desuso, uma vez que as receitas eletrónicas garantem uma maior segurança, uma menor taxa de erros associados (tanto de prescrição como de interpretação) e permitem que o prescriptor tenha acesso a instrumentos que apoiem a decisão clínica³³. O artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pelas Portarias n.ºs 284-A/2016, de 4 de novembro e 390/2019, de 29 de outubro, define estas exceções, nomeadamente, em casos de falência informática, indisponibilidade da prescrição através de dispositivos móveis, ou quando o utente não consegue receber a prescrição desmaterializada ou materializá-la^{11,12,36}. No entanto, pela mais recente e terceira alteração à Portaria n.º 390/2019, de 29 de outubro, efetuada pela Portaria n.º 161/2021, de 26 de julho, estas exceções bastante restritivas só entrarão em vigor a 30 de junho de 2022, pelo que durante o meu estágio ainda foi possível encontrar diversas prescrições manuais onde era ainda necessário que o médico prescriptor assinala-se o motivo da utilização da prescrição manual que podia passar por “falência do sistema informático”, “inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional”, “prescrição ao domicílio” ou “outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês”^{12,37}.

Seja qual for o tipo de prescrição utilizado, o prescriptor deve prescrever todos os medicamentos por Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, especificando qual a forma farmacêutica, dosagem, apresentação/tamanho da embalagem e posologia. O utente pode sempre livremente optar por qualquer medicamento que apresente a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem equivalente que o medicamento prescrito³³.

Existem determinadas situações que justificam a possibilidade do médico prescriptor poder discriminar o nome comercial do medicamento ou o titular de Autorização de

Introdução no Mercado, nomeadamente quando se tratam de medicamentos de marca que não tem similares nem medicamentos genéricos comparticipados, medicamentos que apenas podem ser prescritos para certas indicações terapêuticas, por motivos ligados à propriedade industrial ou ainda por justificação técnica do prescriptor³³. Estas justificações técnicas encontram-se descritas no n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho e incluem: a prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, nomeadamente ciclosporina, levotiroxina sódica e tracolímus, (é mencionado na receita “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”); o utente ter apresentado uma reação adversa prévia, reportada ao INFARMED, I.P., a um determinado medicamento de uma determinada marca (é mencionado na receita “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia”); quando se trata de um tratamento com duração superior a 28 dias (é mencionado na receita “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”), no entanto, nesta última exceção, o utente pode escolher um outro medicamento com a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem do medicamento prescrito, desde que este tenha um preço inferior ao prescrito^{12,33}.

Os três tipos de prescrição têm particularidades no que toca ao número de embalagens de medicamentos e validades das prescrições³³. Assim, particularizando para cada tipo de prescrição:

- PED: Apenas podem ter um medicamento por linha de prescrição com um máximo de 2 embalagens para tratamentos de curta ou média duração, tendo validade de 60 dias consecutivos desde a sua emissão, ou 6 embalagens no caso de tratamentos de longa duração, passando a validade a ser 6 meses. Se se tratar de medicamentos em embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens ou até 12 se o tratamento for de longa duração. Se o prescriptor fundamentar e alegar motivos de posologia, doente crónico estabilizado, ausência prolongada do país ou outra, pode ser prescrito um número de embalagens superior aos anteriormente referidos, com validade até 12 meses.
- PEM: Esta prescrição é válida por 30 dias consecutivos a partir da sua emissão e pode ser renovável, passando a sua validade a ser de até 6 meses, através da impressão de 3 vias. Estas receitas com carácter renovável apenas são utilizadas para medicamentos para tratamentos de longa duração. Cada receita pode ter até 4 medicamentos diferentes, totalizando 4 embalagens por receita, podendo ser prescritas no máximo 2 embalagens por medicamento. Se a medicação em questão for sob a forma de embalagem unitária, passam a poder ser prescritas até

4 embalagens de um determinado medicamento ou 12, em casos de tratamentos de longa duração, dividindo as embalagens pelas três vias.

- Prescrição manual: Tendo também validade de 30 dias consecutivos desde a sua emissão, pode ter até 4 medicamentos distintos, totalizando também 4 embalagens e, tal como na PEM, com um máximo de 2 embalagens por medicamento, com a exceção dos medicamentos em embalagens unitárias em que este máximo passa a ser de 4 embalagens por medicamento.

Tal como referido na secção 3.2 deste relatório, é ainda importante considerar que cada farmácia só pode dispensar um máximo de 2 embalagens, por linha de prescrição, ou 4 embalagens, se se tratar de embalagens em dose unitária, pelo período de um mês, segundo a Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro¹¹, que procedeu à terceira alteração à Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho¹², podendo contornar-se esta medida mediante justificações válidas, previamente referidas.

Além destas disposições legais que o farmacêutico deve verificar aquando da validação de uma prescrição, o artigo 9.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pela Portaria n.º 417/2015, de 4 de dezembro define ainda quais os componentes que uma receita deve ter para que esta possa ser válida¹². Assim todos os tipos de prescrição devem ter o número da receita, local de prescrição ou código referente a este, identificação do médico prescriptor (com o número de cédula profissional e a especialidade, quando aplicável), nome e número de utente, entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, nos casos em se aplique; qual o regime especial de comparticipação de medicamentos, quando o medicamento está abrangido¹². Quando passamos para uma PEM devem ainda constar: as informações relativas ao fármaco e ao tratamento referidas anteriormente, incluindo, o número de embalagens, as exceções a), b) e c) referidas anteriormente, quando aplicáveis, o código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial que identifique o produto, quando aplicável; data de prescrição; assinatura do prescriptor¹². Se se tratar de uma PED, além dos elementos referidos anteriormente, devemos ainda encontrar hora da prescrição; linhas de prescrição, com menção do tipo de linha, número da linha, tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito e data de validade do medicamento dessa linha de prescrição¹².

As prescrições incluem também o código de acesso e de dispensa que permitem a leitura da prescrição pelo Sifarma2000 quando o utente se dirige à farmácia para que lhe seja dispensada a sua medicação³². Assim, quando o utente se dirige à farmácia com uma prescrição, o farmacêutico deve confirmar todos os parâmetros referidos anteriormente, confirmando ainda para quem é a medicação, para que situação a medicação em causa

foi prescrita e se o utente se encontra a par do tratamento que vai iniciar ou continuar e do respetivo regime posológico. É papel do farmacêutico garantir que a medicação prescrita é adequada ao que o utente ou o médico descrevem como o problema de saúde em causa, garantindo também que tanto a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e posologia são as mais adequadas, por forma a evitar e/ou minimizar interações e efeitos adversos que possam surgir.

Pode dar-se o caso da receita não se encontrar em conformidade, por falha de algum dos parâmetros acima referidos. O farmacêutico deve informar o utente dessa questão e deve procurar solucioná-la, sempre que possa, podendo entrar em contacto com o médico prescritor, em caso de dúvida. Se o problema não for passível de ser resolvido na farmácia, o utente deve ser informado e a sua receita deve-lhe ser devolvida⁴.

Se a receita for válida, esta deve ser inserida no separador “Atendimento” do Sifarma2000 e, de seguida, na subsecção denominada “C/Compart.”. As PEM são inseridas no sistema pela leitura ótica do número da receita e por posterior introdução do código de dispensa e código de acesso, enquanto as PED e as prescrições manuais são introduzidas completamente de forma manual. De seguida, deve questionar-se ao utente que medicamentos deseja que lhe sejam dispensados e questioná-lo se é ou não a primeira vez que irá tomar essa medicação. Se for um tratamento continuado, devemos verificar na sua ficha de utente, caso exista, quais as marcas ou genéricos que o utente costuma fazer, por forma a procurar manter o mesmo exato medicamento, numa tentativa de não gerar confusões ou enganos.

Ao dispensar o medicamento prescrito, o farmacêutico deve sempre informar o utente do medicamento com valor mais baixo que cumpra a prescrição¹². Além disto, cada farmácia deve ter sempre disponíveis no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem que façam parte dos cinco medicamentos com preço mais baixo dentro do mesmo grupo homogéneo¹².

É importante nunca assumir que o utente conhece a medicação e sabe como tomá-la. Deve enfatizar-se sempre como realizar a toma correta do medicamento e qual o regime posológico a seguir⁴. Esta informação é sempre dada oralmente e reforçada com etiquetas colocadas em cada embalagem de medicação, onde a informação se encontra escrita de forma simples e perceptível, devendo ser mostrada ao utente e garantir que este a compreende.

Durante o meu estágio, pude tomar contacto com os vários tipos de prescrição médica, direta ou indiretamente, tendo tido a oportunidade de realizar várias dispensas de MSRM, principalmente em PED. Durante este ato, consegui ter a perceção do impacto

da atividade farmacêutica para a garantia da correta utilização do medicamento e alcance do melhor resultado terapêutico possível.

10.1.1. Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes (MEP)

A dispensa de MEP segue as regras gerais de MSRM, apresentando determinadas particularidades justificadas pelo potencial de abuso e tráfico inerente a estes fármacos.

Todos os medicamentos que contêm substâncias classificadas como estupefacientes e psicotrópicos, descritas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro³⁸ e no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro³⁹, quando prescritas em PEM ou prescrições manuais, devem ser prescritas isoladamente, em receita do tipo RE, enquanto nas PED, as linhas de prescrição contendo estes medicamentos devem ser linhas do tipo LE³².

Além das particularidades na sua prescrição, existem também particularidades na sua dispensa. Ao abrir no Sifarma2000 uma receita com estes medicamentos, no momento em que pretendemos terminar o atendimento ou mudar de componente dentro do Sifarma2000, é aberta automaticamente uma janela exigindo que se registem as informações requeridas por lei¹²: a identificação do doente e do requerente da medicação, em representação do utente, (nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade, carta de condução ou cartão de cidadão e morada, esta última não requerida por lei, mas exigida pelo sistema); sendo também registada alguma informação de forma automática, nomeadamente: a identificação da prescrição (número da prescrição), a identificação da farmácia (nome da farmácia e número de conferência de faturas), identificação do medicamento (número de registo do medicamento e a quantidade dispensada) e a data da dispensa. Quando os utentes são habituais na farmácia e esta medicação já é de uso crónico, estas informações são guardadas na sua ficha de utente, agilizando o processo, sendo apenas necessário confirmar as informações previamente introduzidas através da verificação do cartão de cidadão do utente ou representante legal. As informações referentes ao médico prescriptor são também preenchidas automaticamente.

No fim do atendimento, além do habitual talão de venda, é emitido um talão referente ao MEP dispensado que é arquivado num dossiê próprio. Se o MEP tiver sido prescrito em prescrição manual ou em PEM, uma cópia da mesma deve também ser guardada na farmácia.

Até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa, a farmácia deve enviar uma digitalização das receitas manuais de MEP para o INFARMED, I.P., junto de uma lista de todas as dispensas de MEP que decorreram nesse mês, obtida através do Sifarma2000³².

Devido ao controlo rigoroso exigido pelos MEP, também os distribuidores grossistas enviam mensalmente uma lista dos MEP adquiridos pela farmácia para que esta confira as requisições feitas. Para cada MEP é verificada a data e o número da fatura inerente. Este processo é feito fisicamente através do envio de um duplicado à Empifarma e é feito *online* quando se tratam das requisições à OCP Portugal.

Todos os registos tanto da dispensa como da requisição destes fármacos são guardados na farmácia pelo período de 3 anos³².

Durante o meu estágio pude acompanhar algumas dispensas deste tipo de medicação e verificar o rigor colocado na dispensa e gestão deste tipo de fármacos.

10.1.2. Regimes de comparticipação

A comparticipação de medicamentos consiste num apoio que o Estado ou outra entidade capacitada (como seguradoras, por exemplo) presta aos utentes, pagando-lhes parte do PVP dos medicamentos.

O Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de outubro, estabelece a existência de um regime geral e de um regime especial de comparticipação^{40,41}.

O regime geral de comparticipação diz respeito à contribuição do Estado ao pagar uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com escalões de comparticipação que agrupam os medicamentos consoante a sua classificação farmacoterapêutica. Assim o Estado paga 90% do PVP dos medicamentos do Escalão definido como A, 69% no que concerne ao Escalão B, 37% ao Escalão C e, por último, 15% ao Escalão D³².

Já o regime especial de comparticipação de medicamentos é dedicado a utentes pensionistas, com patologias específicas (definidas no *website* do INFARMED, I.P., como por exemplo doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, hemofilia ou doença de Alzheimer⁴²) ou grupos especiais de utentes (como os antigos trabalhadores das indústrias de lanifícios, algo muito comum na Covilhã). No caso dos pensionistas, o Estado assegura 95% do PVP dos medicamentos do Escalão A, 84% dos do Escalão B, 52% no que concerne ao Escalão C e ainda 30% no que toca ao Escalão D. Para que os utentes possam usufruir deste apoio do Estado, o médico prescriptor tem de mencionar o diploma correspondente ao regime especial em que esse utente se insere³².

É importante realçar entidades como os CTT, o Sindicato de Bancários, a EDP, o Serviço de Assistência Médico Social, entre outras, que garantem aos seus beneficiários uma comparticipação acrescida. Para usufruir desta comparticipação, é necessário que o utente traga o seu cartão de beneficiário e que o farmacêutico selecione a entidade referente no Sifarma2000, procedendo à leitura do cartão do utente, validando a comparticipação adicional. O farmacêutico deve sempre verificar se o cartão de beneficiário se encontra válido (dentro do prazo de validade) e se o utente beneficiário corresponde ao utente a quem foi prescrita a receita em causa. Ao terminar o processamento informático da dispensa, é emitido um talão que deve ser assinado pelo utente de forma a comprovar que lhe foram dispensados os medicamentos em questão e que estes foram dispensados com o apoio associado à entidade da qual é beneficiário. Para verificação posterior, aquando da conferência do receituário, é aconselhável tirar fotocópia do cartão de beneficiário do utente, mediante autorização do mesmo, e agrafar ao talão que o utente assinou, guardando o talão e a fotocópia num local destinado para o efeito, sendo estas fotocópias dos cartões de beneficiário enviadas juntamente com o receituário, apesar de não ser obrigatório.

10.1.3. Dispensa ao abrigo de um protocolo

Além dos regimes de comparticipação discutidos anteriormente, existem protocolos definidos legalmente que preveem um apoio e uma comparticipação adicional por parte do Estado.

Um dos protocolos mais comuns na prática de farmácia comunitária é o protocolo dedicado a “reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas, lancetas e de outros dispositivos médicos para a finalidade de automonitorização de pessoas com diabetes”, assim como é referido e legislado pela Portaria n.º 35/2016, de 1 de março de 2016, alterada pela Portaria n.º 15/2018, de 11 de janeiro^{43,44}.

Sendo a diabetes mellitus uma doença que precisa de constante monitorização por parte dos doentes que sofrem desta patologia, para diminuir os inconvenientes associados à aquisição dos dispositivos médicos necessários, são então fixados pela portaria supracitada os PVP máximos dos vários dispositivos médicos (agulhas, lancetas, entre outros). Estes PVP apresentam ainda um valor inferior aquando da apresentação de um utente do SNS, identificado e com uma prescrição médica para os dispositivos médicos em questão^{43,44}.

Nesta portaria é também definido que o valor máximo de comparticipação de tiras-teste é 85% do PVP máximo definido para utentes do SNS com prescrição médica e de 100% do PVP no caso de agulhas, seringas e lancetas para os mesmos utentes^{43,44}.

Durante o meu estágio pude dispensar vários dispositivos médicos a doentes diabéticos que beneficiaram deste apoio, sendo assim mais fácil promover e recomendar que monitorizem frequentemente a sua diabetes.

10.1.4. Receituário e faturação

Todos os meses é necessário fazer o receituário e enviá-lo para os organismos de comparticipação competentes, para que a farmácia seja restituída do valor da comparticipação dos medicamentos e outros produtos de saúde dispensados.

Para isto, é necessário que diariamente se confira as receitas manuais e as PEM, verificando a validade das prescrições. As PED ficam registadas no Sifarma2000 e são automaticamente processadas. Apesar de muito menos frequentes, as receitas manuais requerem algumas considerações especiais. Durante o atendimento deve ser verificado a identificação do utente (nome, organismo associado e o seu número de beneficiário), a identificação do prescriptor (nome, assinatura e vinheta) e do local de prescrição, a data da emissão da receita, a justificação para utilização da prescrição manual e ainda a ausência de rasuras (que não tenham a assinatura do médico a confirmar o erro) ou falsificações. Posteriormente, o farmacêutico pede ao utente que assine o verso da receita, carimbando, datando e assinando também no mesmo local. Terminado o atendimento, estas são guardadas na farmácia em local apropriado identificado com uma etiqueta onde está inscrito “Receitas por conferir”. Todos os dias, as receitas manuais guardadas são conferidas pelas farmacêuticas responsáveis por esta área, por forma a garantir que as receitas ficam preparadas para quando for necessário organizá-las para o envio do receituário. Assim que as receitas manuais estiverem duplamente verificadas, são separadas das restantes.

A preparação do envio do receituário começa com a organização das prescrições manuais por organismo responsável pela sua comparticipação. Dentro de cada organismo, as receitas são separadas em lotes e organizadas pelo número da receita. Cada lote inclui 30 receitas, com exceção do último lote referente a um dado organismo que pode ter menos. Por cada lote, é emitido um Verbete de Identificação do Lote pelo Sifarma2000 que deve envolver todas as receitas do lote e é assinado e carimbado pela farmacêutica responsável por essa área.

Os vários lotes já em verbetes respeitantes a cada entidade são agrupados posteriormente num documento chamado Relação Resumo de Lotes. São emitidas 4 folhas de Relação Resumo de Lotes, todas a carimbar, datar e assinar, sendo a quarta folha destinada à contabilidade da farmácia.

Esta documentação é então enviada para dois organismos distintos, o SNS (enviado ao dia 5 de cada mês), mais concretamente, o Centro de Conferência de Faturas, ou a Associação Nacional das Farmácias (enviada mensalmente em data a definir por circular). É emitida uma guia de fatura que resume quantos lotes existem de cada organismo e que é enviada para o SNS, enquanto para a Associação Nacional das Farmácias, é enviado um Mapa Comprobativo da entrega do receituário do mês em questão, o que resume os valores de todas as faturas dos vários organismos da Associação Nacional das Farmácias.

A parte do receituário enviada ao SNS é levantada por um carteiro dos CTT no dia correspondente e são enviadas as Relação Resumo de Lotes que estejam diretamente ligados ao SNS (produtos dispensados ao abrigo do protocolo relacionado com a diabetes mellitus, prescrições com cartão europeu de doença, prescrições de pensionistas, utentes com doenças específicas, entre outras). Já para a Associação Nacional das Farmácias são enviadas as Relação Resumo de Lotes de organismos de complementaridade (instituições militares, seguradoras, entre outras), sendo necessário forçar a recolha deste receituário, existindo uma parceria com os CTT expresso.

Atualmente já não é obrigatório que as receitas eletrónicas sejam enviadas neste processo acompanhadas da cópia do cartão de beneficiário, no entanto, para a farmácia, é útil que ele assim esteja, para que se possa sempre verificar ou retificar algum erro que possa ter ocorrido. Já as receitas manuais carecem da cópia do cartão de beneficiário em anexo.

É preciso ressaltar que as prescrições eletrónicas não são enviadas em Verbetes de Identificação de Lote, sendo estas receitas agrupadas num lote informático, sendo automaticamente enviadas ao organismo correspondente, aquando da faturação das receitas manuais, só se enviando fisicamente uma Relação Resumo de Lotes respetiva a este tipo de prescrições.

10.1.5. Projeto de Proximidade

Nos últimos anos, antes da atual pandemia, vários hospitais do SNS desenvolveram projetos de dispensa de proximidade, que permitiram diminuir dificuldades socioeconómicas e de mobilidade de doentes às suas infraestruturas, no sentido de

obterem a sua medicação de dispensa exclusiva pelos serviços farmacêuticos hospitalares⁴⁵.

A pandemia COVID-19 fez com que a necessidade de expandir e acelerar a implementação destes projetos fosse uma prioridade. Partindo dos projetos-piloto existentes previamente à pandemia, a dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária foi alargada, tendo tido oportunidade de testemunhar esta dispensa durante o meu estágio na Farmácia Covilhã⁴⁵.

Foi assim necessário que a farmácia garantisse o adequado aprovisionamento dos medicamentos vindos dos serviços farmacêuticos hospitalares até à chegada do utente à farmácia e garantir uma correta dispensa do medicamento. A dispensa destes medicamentos é de responsabilidade exclusiva de um farmacêutico, devendo este identificar o utente, garantindo que se trata do utente correto a quem se destina a medicação, assim como verificar o medicamento, a sua dosagem e quantidade, confirmando que a quantidade é adequada para cumprir a posologia prescrita. Além disto, o ato da dispensa é registado no Sifarma Clínico, por forma a garantir a partilha de dados com os serviços farmacêuticos hospitalares, nomeadamente o registo de alterações significativas no estado de saúde do utente que pudessem sugerir um potencial agravamento dos sintomas, interações ou efeitos adversos⁴⁶.

Este é um projeto com enorme potencial e que potencia a comunicação entre os farmacêuticos comunitários e hospitalares em prol do utente. A meu ver, é um projeto que deve perdurar, pois beneficia claramente os utentes, valorizando, ainda, os farmacêuticos comunitários.

10.2. Dispensa de MNSRM

Tal como definido no Estatuto do Medicamento, um MNSRM consiste num qualquer medicamento que não cumpra as condições previstas para ser um MSRM, não sendo sujeito a comparticipação, exceto nos casos previstos por lei²⁴.

O uso de MNSRM de forma responsável é definido como “automedicação”. Esta é direcionada ao tratamento de patologias ou sintomatologias de baixa gravidade e de carácter temporário. Por forma a fazer o melhor uso do medicamento possível, a automedicação deve ser sempre aconselhada por um profissional de saúde⁴⁷.

A prática de automedicação está limitada a situações clínicas definidas no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho⁴⁷, que revoga o anexo ao Despacho n.º

2245/2003, de 16 de janeiro, onde estas situações eram anteriormente previstas. O anexo atualmente em vigor pode ser encontrado no anexo 4.

Os MNSRM podem ser dispensados noutros locais que não uma farmácia comunitária. No entanto, existe um grupo de medicamentos que apenas podem ser dispensados em farmácias comunitárias, os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), previstos no n.º 3 do artigo 115.º do Decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de agosto²⁴, aditado pelo Decreto-lei n.º 128/2013, de 5 setembro⁴⁸. Estes são medicamentos cuja reclassificação de MSRM em MNSRM-EF foi autorizada pelo INFARMED, I.P. graças ao seu perfil de segurança e às suas indicações, estando associados a protocolos de dispensa exclusiva em farmácia, exigindo assim o envolvimento do farmacêutico nestes protocolos⁴⁸. O regulamento destes medicamentos contém a lista de DCI identificadas pelo INFARMED, I.P. como MNSRM-EF no anexo I, sendo mais fácil consultar o *website* do INFARMED, I.P. onde está disponibilizada esta lista, assim como os protocolos de dispensa⁴⁹⁻⁵¹.

Durante o meu estágio tomei contacto com inúmeros MNSRM e MNSRM-EF. Neste período foi-me também dada a possibilidade de estudar vários protocolos de atendimento disponibilizados pelo grupo Holon onde estes medicamentos tinham um papel preponderante na resposta aos mais diversos problemas de saúde dos utentes.

11. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Muitos outros produtos além de MSRM, MNSRM e MNSRM-EF, marcaram o meu estágio. Produtos de venda livre, expostos nos lineares da zona de atendimento ao público da farmácia, por forma a serem facilmente acedidos pelos utentes, são por vezes extremamente úteis para determinadas condições, problemas e populações. Apesar destes produtos terem livre acesso por parte dos utentes, o farmacêutico deve também incluir estes produtos no seu aconselhamento, garantir que estes são usados corretamente e para o propósito definido, alcançando assim a maior satisfação possível dos utentes, associada também à maior segurança e responsabilidade aquando do seu uso.

Dispondo de várias marcas e gamas para as mais diversas patologias e sintomatologias, os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, tanto geral, dentária e íntima, estiveram muito presentes no meu quotidiano na farmácia comunitária. Durante o meu estágio, os produtos que mais aconselhei dentro desta gama incluíam produtos para condições cutâneas, muitas vezes para o alívio do prurido associado a xerose cutânea, e

também produtos para a higiene íntima, sobretudo feminina. Estes produtos são uma mais-valia quando utilizados da maneira correta e para o propósito para o qual foram formulados, sendo função do farmacêutico garantir que é isso que acontece. Na Farmácia Covilhã, o serviço de Dermofarmácia Holon valorizava imenso estes produtos, já que a farmacêutica especializada nesta área aconselhava de uma forma mais pormenorizada os utentes e acabava por educar, sempre que possível, os farmacêuticos da equipa da Farmácia Covilhã, algo também garantido pelas conselheiras de marcas como a Caudalie®, Phyto e Lierac, que visitavam a farmácia em dias previamente combinados.

Os produtos dietéticos tanto para alimentação especial como dedicados à pediatria foram também uma constante, sendo este grupo muito vasto e completo com produtos para vários problemas associados ao estado nutricional dos utentes. Existiam produtos com o propósito de repor determinados componentes da alimentação que pudessem estar em défice (calorias, proteínas, fibra, vitaminas e/ou minerais), produtos para combater uma perda excessiva e involuntária de peso, espessantes para casos de disfagia, produtos para estimularem a falta de apetite, entre outros.

Quanto aos produtos dietéticos destinados à pediatria pude tomar contacto com várias marcas, todas elas com vários produtos com finalidades semelhantes. Os produtos que mais dispensei foram os leites para lactentes, complementando ou substituindo a alimentação materna, leites de transição para crianças com mais de 6 meses de idade, leites para necessidades especiais que procuravam melhorar sintomatologia como cólicas, regurgitação, obstipação (tipicamente denominados “AC”, “AR” e “Confort”, respetivamente), leites para intolerantes e alérgicos à lactose e também leites com o intuito de minimizar o aparecimento de alergias (normalmente chamados de “HA” referente a “hipoalergénico”). Apesar da vasta gama de leites disponível na Farmácia Covilhã e no mercado em geral, a amamentação é de extrema importância para a saúde e futuro do bebé. A Organização Mundial de Saúde e a UNICEF aconselham que a alimentação dos lactentes seja composta apenas por leite materno, sempre que possível, pelos primeiros 6 meses de vida⁵². A partir desta idade, o leite materno deve ser complementado por outros alimentos adequados, pelo menos, até aos 2 anos de idade⁵². O farmacêutico tem assim um papel preponderante não só no aconselhamento do melhor complemento à alimentação desta população, como na promoção do aleitamento materno. Para que a promoção do aleitamento materno seja mais efetiva, foi definido no n.º 4 do artigo 19.º do Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de junho que as fórmulas de leites para lactentes não devem estar associadas a expositores especiais, descontos, bónus ou campanhas⁵³.

Suplementos alimentares e produtos de fitoterapia foram produtos muito requeridos pelos utentes, tendo assim tido a oportunidade de entrar em contacto mais pormenorizado com estes produtos. Os produtos de fitoterapia, enquanto medicamentos à base de plantas, são definidos no Estatuto do Medicamento como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”, sendo o INFARMED, I.P., a sua autoridade responsável²⁴. Já os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida” pelo Decreto-Lei n.º 118/2015⁵⁴, que altera o Decreto-Lei n.º 136/2003, sendo a sua autoridade responsável a Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Um dos maiores motivos que levavam os utentes a procurar este tipo de produtos era a fadiga tanto muscular como mental, encontrando-se no mercado um vasto número de suplementos com magnésio, mais ou menos completos, que colmatavam esta sintomatologia. Também produtos fitoterapêuticos à base de valeriana, passiflora, camomila e papoila da Califórnia eram muito procurados por utentes que tinham dificuldade em descansar, adormecer ou manter o sono, sem recorrer a MSRM. O farmacêutico desempenha um papel fundamental no aconselhamento destes produtos, já que, por vezes, mesmo sem os utentes se aperceberem, podem existir interações e efeitos indesejados derivados da toma destes produtos. Um dos efeitos mais comuns que tive de considerar durante os meus atendimentos foi a requisição de suplementos com guaraná (com propriedades estimulantes) na sua composição por utentes que sofriam de ansiedade, o que seria contraproducente.

Além dos medicamentos para uso humano, os medicamentos para uso veterinário foram também muito presentes durante o meu estágio, podendo conhecê-los melhor, assim como as suas aplicações. Os medicamentos para uso veterinário são definidos no artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, referindo que se podem definir como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”⁵⁵. A maioria das dispensas que realizei consistiram em desparasitantes externos e internos, alguns mediante prescrição de um médico

veterinário, e também anticoncepcionais para a prevenção do cio, sobretudo de gatas, também sujeitos a prescrição. Nestas dispensas é muito importante ter em consideração características do animal (espécie, idade, peso, quotidiano, entre outros), por forma a fazer um aconselhamento dedicado e útil.

Os dispositivos médicos englobam produtos muito vastos, direcionados aos mais diversos fins. Desde o dia 26 de maio de 2021, estes são regidos pelo Regulamento Europeu dos Dispositivos Médicos, revogando o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho e a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, nas áreas que estejam previstas neste novo regulamento⁵⁶. Segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico trata-se de “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação” por forma a estabelecer um diagnóstico, prevenir, controlar, tratar ou atenuar uma doença, lesão ou deficiência, por forma a estudar, substituir ou alterar a anatomia ou um determinado processo fisiológico ou ainda para controlar a concepção, sem que o seu principal efeito seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, podendo a sua função ser apoiada por esses meios⁵⁷. Os dispositivos médicos podem ser divididos por classes, atribuídas pelo seu fabricante, de acordo com o seu risco (classe I - baixo risco, classe IIa - médio risco, classe IIb - médio risco, classe III - alto risco)⁵⁸. Pude tomar contacto com vários dispositivos médicos disponíveis na Farmácia Covilhã como máscaras cirúrgicas e FFP2, luvas, meias de compressão, testes de gravidez, tiras-teste para medicação da glicémia, canadianas, frascos para recolha de urina, termómetros, oxímetros, medidores de tensão arterial, pensos e preservativos masculinos com ou sem espermicida, entre muitos outros. Cada dispositivo apresenta as suas especificidades, sendo necessário por vezes aprofundá-las e transmiti-las aos utentes no ato da dispensa.

12. Outros cuidados de saúde e serviços prestados

Como espaço de saúde focado na melhoria e manutenção da saúde dos utentes, as farmácias estão cada vez mais completas em relação aos cuidados que conseguem prestar aos seus utentes. Desde serviços a intervenções na comunidade, pude tomar contacto com esta vertente das farmácias comunitárias que se distancia um pouco da dispensa de medicação e produtos de saúde, mas que tem também uma importância de relevo.

12.1. Serviços

A prestação de serviços em farmácias é legislada pelo artigo 36.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, que refere que “as farmácias podem prestar serviços de promoção da saúde e do bem-

estar dos utentes”^{16,59}. Os serviços que podem ser prestados pelas farmácias estão definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, alterada pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril^{60,61}. A Farmácia Covilhã dispõe de um vasto conjunto de serviços ao dispor dos seus utentes, englobando várias áreas:

- Consulta Farmacêutica Holon⁶²

A Consulta Farmacêutica Holon procura melhorar a qualidade de vida dos utentes através do aconselhamento especializado de um farmacêutico, sendo possível avaliar o estado de saúde geral do utente, fazer determinações de parâmetros fisiológicos e bioquímicos sempre que assim se justifique e rever toda a medicação constante no esquema terapêutico do utente, procurando evitar efeitos secundários, duplicações ou interações, promovendo assim o uso correto do medicamento e a sua utilização com segurança.

É um serviço que valoriza a profissão farmacêutica e os conhecimentos técnico-científicos destes profissionais na área do medicamento, estando o farmacêutico disponível para esclarecer todas as eventuais dúvidas do utente, promovendo a adesão à terapêutica e o cumprimento correto do esquema terapêutico.

A Consulta Farmacêutica destina-se a qualquer utente que demonstre interesse nela, com foco em utentes com problemas de saúde, polimedicados ou com dúvidas relacionadas com os medicamentos que tome.

Durante o meu estágio não pude presenciar nenhuma Consulta Farmacêutica, no entanto, foi um dos serviços que mais me despertou interesse, pois permite ao farmacêutico aplicar-se, aprender e estudar cada utente individualmente por forma a garantir-lhe o melhor resultado terapêutico possível e, assim, a melhor qualidade de vida que este consiga alcançar.

- Serviço Holon de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)^{63,64}

O Serviço PIM procura promover a toma correta da medicação, de acordo com o esquema posológico prescrito, diminuindo o esquecimento de tomas, tornando a toma de medicação mais cómoda e segura e garantindo o acompanhamento de um farmacêutico.

Este é um serviço tipicamente semanal, podendo ser também quinzenal e mensal, tendo como destinatários utentes que tomem quatro ou mais medicamentos, com dificuldades na sua gestão, com pouca autonomia ou com um regime terapêutico complexo, o Serviço PIM procura melhorar a saúde dos utentes e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida.

Na Farmácia Covilhã, todos os utentes que usufruíam deste serviço, faziam-no mensalmente.

Para garantir o serviço, são utilizadas caixas dispensadoras preparadas para o efeito, como a visível no anexo 5. Estas caixas procuram garantir a estabilidade dos medicamentos, facilitando a perceção da data e período do dia em que a toma deve ser realizada, podendo até ser utilizados carimbos com pictogramas quando é detetado que o utente tem algumas dificuldades a nível de literacia.

A Ordem dos Farmacêuticos disponibilizou uma Norma Geral para a PIM da Ordem dos Farmacêuticos, tecendo algumas considerações sobre este serviço. Nesta norma, cuja responsabilidade de implementação recai sobre o Diretor Técnico da farmácia é definido o tipo de formas farmacêuticas que podem ser incluídas no serviço (formas farmacêuticas unitárias sólidas como cápsulas, comprimidos e drageias), definindo ainda que estas têm de ter propriedades físico-químicas e farmacêuticas que garantam a estabilidade na caixa dispensadora pelo tempo necessário.

Para cada caixa dispensadora é feita uma verificação inicial e final (prevista na norma referida anteriormente) de cada medicamento e, posteriormente, da totalidade da caixa, seguindo o esquema terapêutico, sendo a verificação final feita obrigatoriamente por um farmacêutico. As verificações são feitas com base numa tabela criada para cada utente com os medicamentos que toma, as suas características físicas (forma e cor) e o seu esquema posológico. Posteriormente, esta informação é colocada na caixa dispensadora para informação e consulta do utente.

Sempre que o utente se dirija à farmácia para recolher uma nova caixa dispensadora, deve trazer a caixa dispensadora anterior, por forma a verificar a adesão à terapêutica e, caso esta não tenha sido cumprida, descartar os medicamentos através do programa VALORMED.

Tive a oportunidade de preparar algumas caixas dispensadoras ao longo do meu estágio, tendo verificado de perto o valor deste serviço e o quanto promove a adesão à terapêutica e a melhoria dos resultados terapêuticos obtidos.

- Serviço de Cessação Tabágica Holon⁶⁵

Os hábitos tabágicos constituem um risco acrescido para a saúde dos utentes. Assim, o Serviço de Cessação Tabágica procura chegar a todos os fumadores que se encontrem motivados a deixar de fumar.

O serviço começa com uma consulta inicial onde é estabelecido, de acordo com cada utente, um plano de desabitação tabágica personalizado. Posteriormente, são marcadas consultas de acompanhamento com o objetivo de monitorizar todo o processo de cessação onde poderão ser feitas alterações no plano inicial, discutir os sintomas de abstinência e como lidar com os mesmos ou testar abordagens diferentes da terapêutica de substituição da nicotina.

Não tive oportunidade de presenciar nenhuma introdução nem acompanhamento deste serviço, mas é um serviço de extrema importância, já que muitos fumadores têm dificuldade na gestão da sua desabitação e posterior cessação tabágica e, assim, podem contar com a ajuda de um profissional de saúde habilitado para o efeito, o farmacêutico.

- Serviço de Nutrição Holon⁶⁶

O bem-estar nutricional é um ponto-chave para uma saúde coesa. Assim, seja para crianças, adultos, grávidas, desportistas ou mesmo idosos, o serviço de Nutrição é essencial para definir um plano alimentar personalizado focado em cada utente e nas suas particularidades (doenças metabólicas ou não, gostos, estilo de vida, entre outros).

A nutricionista que presta este serviço na Farmácia Covilhã preocupa-se em analisar a composição corporal dos utentes (índice de massa corporal, percentagem de massa gorda e de massa magra e gordura visceral) e formular o plano alimentar que mais se adequa ao utente, fazendo alterações ao mesmo ao longo do tempo e consoante o progresso obtido, esclarecendo sempre todas as dúvidas que o utente tenha. Além disto, a nutricionista também ensina a cozinhar receitas ao gosto dos utentes que satisfaçam o plano alimentar e ainda ensina como fazer compras de alimentos mais saudáveis.

Durante o meu estágio pude assistir a uma consulta de acompanhamento deste serviço, na qual pude perceber como era avaliado o progresso (redução do peso, da gordura visceral, da massa gorda, do índice de massa corporal, dos perímetros da cintura e da anca e aumento ou manutenção da massa magra) e como eram feitas as alterações, sempre com o cuidado em ouvir a opinião, preocupações e dúvidas do utente.

- Serviço de Podologia Holon⁶⁷

Um podologista licenciado garante a resolução, diagnóstico e prevenção de doenças que afetem os pés dos utentes da Farmácia Covilhã, desde verrugas, micoses, calosidades, unhas encravadas, lesões ou traumatismos, entre muitas outras afeções. Este serviço pode ser destinado a qualquer utente em qualquer faixa etária. Além disto, também é

possível garantir palmilhas personalizadas que garantam suporte plantar a desportistas, crianças ou idosos.

Durante o meu estágio não assisti a nenhuma consulta de podologia, mas pude tomar contacto com o podologista destacado pelo grupo Holon para a Farmácia Covilhã, tendo partilhado comigo algumas das suas experiências.

- Serviço de Pé Diabético Holon⁶⁸

Sendo o pé diabético uma das principais e mais graves complicações da diabetes mellitus, expondo estes doentes ao risco de amputações, o Serviço de Pé Diabético Holon procura adotar uma perspetiva preventiva desta complicação. O serviço é prestado por um enfermeiro, procurando identificar e tratar complicações, ensinar aos utentes a cuidar adequadamente dos seus pés e reforçar a importância do controlo da patologia base.

Não tive a oportunidade de assistir a nenhuma destas consultas durante o meu estágio, mas foi-me possível compreender a sua importância na medida da prevenção de uma complicação tão grave como o pé diabético.

- Serviço de Dermofarmácia Holon⁶⁹

Neste serviço, o enfoque está na pele e no couro cabeludo dos utentes. É feita uma avaliação e monitorização destas porções do corpo, com o auxílio de testes personalizados, procurando aconselhar o mais adequada e individualmente possível. Uma farmacêutica do grupo Holon especializada na área da dermofarmácia garante o serviço, estando apta a lidar com condições como acne, rosácea, psoríase, dermatite, manchas, queda de cabelo, caspa, prurido, entre outras.

Foi-me possível assistir a uma destas consultas, na perspetiva do utente, e verificar o grau de hidratação da minha própria pele com um medidor adequado.

- Administração de vacinas e medicamentos injetáveis

A administração de vacinas e de medicação por via injetável é um serviço que se encontra regulamentado pela Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro²², alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de novembro²³, emitidas pelo INFARMED, I.P. e, assim, está sujeito ao cumprimento de regras apertadas comuns entre farmácias que prestam este serviço.

Assim, este serviço é apenas garantido por um farmacêutico com formação específica e reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, tanto no que concerne à administração destes fármacos, como relacionada com suporte básico de vida, principalmente em caso

de reação anafilática²². Na Farmácia Covilhã, a Dra. Sara Domingos, a Dra. Patrícia Amaral e a Dra. Carmo Santos são as farmacêuticas habilitadas e disponíveis para a realização deste serviço.

Este serviço deve ser prestado num gabinete adequado para o efeito, estando equipado com marquesa ou cadeira reclinável, estrutura adequada à arrumação do material a utilizar, superfície de trabalho adequada, contentores para resíduos, contentor para lixo comum com pedal e tampa, desinfetante para mãos, para as superfícies, álcool a 70^o, compressas, luvas e pensos rápidos^{22,23}. Também todo o material necessário para garantir o suporte básico de vida adequado se encontra disposto na Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro²².

Antes da administração da vacina ou injetável, são registados o nome do utente, a data de nascimento, o nome do medicamento ou vacina, o lote, a via de administração e a farmacêutica que realizou a administração²². Estes registos são guardados num dossiê destinado e identificado para o efeito.

12.2. Campanhas promocionais

Como farmácia pertencente ao grupo Holon, a Farmácia Covilhã recebe várias propostas de campanhas que devem decorrer num determinado período, incluindo determinados produtos de saúde.

Durante o meu estágio tive oportunidade de lidar com várias campanhas, sendo a mais impactante a campanha intitulada “Mês do Bebê Holon”. Esta campanha decorreu durante todo o mês de maio, tendo-me dado a oportunidade de a divulgar em todos os atendimentos que fiz durante esse mês, tanto pela entrega de um folheto com descrição da campanha e de todos os produtos nela incluídos, como por via oral, chamando à atenção dos utentes e esclarecendo eventuais dúvidas.

Muitas vezes, dependendo do laboratório responsável pela campanha, é necessário retirar o código de barras ou o código nacional do produto e anexar o mesmo a uma cópia da fatura para posteriormente, no fim da campanha, ser efetuada uma regularização, por contacto com uma representante do laboratório.

12.3. Intervenções na comunidade

O papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde com grande proximidade à população ganha ainda mais entoação nas intervenções que fazemos próximas da comunidade. Durante o meu estágio, pude presenciar e participar em várias intervenções onde o contacto direto com a comunidade foi privilegiado.

Devido à situação pandémica que se fez sentir durante o meu estágio, muitas destas intervenções tiveram de tomar um formato *online*. Foram transmitidas várias sessões em direto na página do Facebook da farmácia, tanto sessões de esclarecimento, sessões integradas no “Mês do Bebê Holon”, como também sessões de exercício-físico, ligadas ao projeto “Holon em Movimento”, guiadas por um profissional capacitado para o efeito, procurando combater o sedentarismo acentuado que se fez sentir durante o confinamento exigido pela situação pandémica decorrente.

Além destas sessões *online*, também pude presenciar o projeto “Saúde em Sol Maior”, um projeto do Concertinas da Covilhã em parceria com as Farmácias Holon da Covilhã e Fundão, procurando criar momentos lúdicos em fundações, residências e lares de acolhimento para idosos.

A intervenção mais impactante para mim e em que tive a oportunidade de participar em primeira-mão, tratou-se de uma ação na empresa J3LP, no Fundão, nos dias 20 e 21 de maio. Esta ação consistiu num rastreio aos funcionários desta empresa, passando pela determinação de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente dos seus valores de glicémia e pressão arterial, complementando estas determinações com um questionário (fornecido pelo grupo Holon, adaptado do *The Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form*) para a avaliação do grau de risco de diabetes mellitus tipo 2, disponível no anexo 6.

13. Preparação de Medicamentos

13.1. Preparações extemporâneas

Alguns medicamentos não apresentam a estabilidade ideal durante grandes períodos de tempo após a sua formulação, pelo que a sua reconstituição na forma de preparação líquida é feita apenas no momento da dispensa. Assim, é garantido que, caso as condições de armazenamento sejam respeitadas, a estabilidade da preparação é mantida durante o tempo necessário para o cumprimento do regime terapêutico. Estes casos particulares tratam-se de preparações extemporâneas.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de observar a preparação extemporânea de vários pós para suspensões orais de antibióticos para uso pediátrico e preparar alguns deles. Estes medicamentos estão normalmente acondicionados em frascos de vidro. Nesses frascos é possível notar o pó, que comumente está compactado no fundo do frasco, assim como uma indicação gráfica que assinala até onde deve ser colocada a água purificada que será usada para a reconstituição desse medicamento na forma de suspensão.

Na preparação, é importante começar por soltar o pó que se encontra acumulado no fundo e nas paredes do frasco recorrendo a ligeiras pancadas com a palma da mão, repetindo o processo também na tampa, após soltar todo o pó contido no fundo. De seguida, deve adicionar-se água purificada ao frasco sem alcançar a indicação gráfica (um pouco mais de metade do total de água purificada que será necessária) e agitar vigorosamente. Quando a suspensão tiver um aspeto quase homogéneo, pode perfazer-se com o restante volume de água até à indicação gráfica, agitando vigorosamente de novo, até que se consiga observar uma suspensão de aspeto homogéneo.

No ato da dispensa, é importante alertar o utente do seu prazo de validade, mais curto que noutro tipo de preparações, e das condições de conservação que deve adotar para garantir a estabilidade da mesma. Essas informações devem ser sempre verificadas na embalagem do medicamento em questão.

Pode dar-se o caso de o utente não querer que o medicamento lhe seja dispensado já preparado. Deparei-me com pedidos deste tipo aquando de tratamentos prolongados, em que o utente se apresentava com uma prescrição para mais que uma embalagem de medicação que carecia de preparação. Nestes casos, podemos sugerir ao utente que leve um medicamento preparado e outro por preparar e, quando necessitar de continuar o tratamento com o segundo medicamento, trazê-lo à farmácia para que este seja preparado. Não seria viável preparar os dois medicamentos no mesmo ato da dispensa pois, quando o segundo fosse necessário, poderia já não ter a estabilidade desejável.

13.2. Preparação de medicamentos manipulados

Apesar da Farmácia Covilhã dispor de todas as condições mínimas obrigatórias para a preparação de medicamentos manipulados, este serviço é apenas prestado pela Farmácia Diamantino (no Fundão). As prescrições podem ser recebidas na Farmácia Covilhã, mas são reencaminhadas para a Farmácia Diamantino.

Quando comparados com os medicamentos industrializados, os medicamentos manipulados são prescritos numa ínfima quantidade de vezes, tendo a oportunidade de presenciar apenas o rececionamento de cerca de 10 prescrições de medicamentos manipulados durante o meu período de estágio. Destes, tive oportunidade de preparar dois, deslocando-me à Farmácia Diamantino para o efeito.

Antes de abordar a preparação de medicamentos manipulados propriamente dita, é necessário esclarecer alguns termos, definidos por lei⁷⁰:

- Medicamento manipulado: qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado à responsabilidade de um farmacêutico;
- Fórmula magistral: medicamento preparado tanto em farmácia comunitária, como nos serviços farmacêuticos hospitalares, seguindo uma prescrição médica com especificidade para o utente a quem foi prescrito o medicamento.
- Preparado oficial: medicamento preparado tanto em farmácia comunitária, como nos serviços farmacêuticos hospitalares, seguindo indicações de compêndios como a farmacopeia ou um formulário, que se destina a ser dispensado diretamente ao utente que recorreu à farmácia ou ao serviço farmacêutico hospitalar.

As condições necessárias à preparação de medicamentos manipulados e que devem ser cumpridas por todas as farmácias passam pela existência de utensílios de laboratório mínimos, definidos na Deliberação n.º 1500/2004 do Ministério da Saúde⁷¹. Nestes encontram-se equipamentos de laboratório (balança de precisão sensível ao miligrama, provetas graduadas de várias capacidades, entre outros) e também equipamentos de comunicação que permitam a receção expedita de alertas de segurança e de qualidade enviados pelo INFARMED, I.P..

Para a preparação de medicamentos manipulados só estão autorizadas a utilização de matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa, na farmacopeia de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial e desde que os medicamentos que contenham essas substâncias não estejam suspensos ou revogados da sua respetiva autorização, segundo o número 1 do artigo 6.º, do Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de abril⁷⁰. Para que não haja dúvidas, o conselho de administração do INFARMED, I.P. define quais as substâncias com utilização proibida para a preparação de medicamentos manipulados, assim como estipula o número 2 do artigo 6.º do Decreto-Lei supracitado⁷⁰. Desta forma, nenhum médico prescriptor pode prescrever um medicamento manipulado com substâncias que não constem nos documentos acima referidos, nem com alguma substância definida pelo INFARMED, I.P. como proibida, em concordância com o número 3 do artigo 6.º do mesmo Decreto-Lei referido neste parágrafo⁷⁰.

Todas as matérias-primas recebidas na Farmácia Diamantino que se destinam à preparação de medicamentos manipulados provêm de fornecedores autorizados pelo INFARMED, I.P. e vêm acompanhadas dos seus respetivos boletins de análise, verificados por um farmacêutico aquando da chegada à farmácia, tal como requerido por

lei⁷². As matérias-primas são introduzidas no *stock* após a sua aprovação pelo farmacêutico e têm de ser retiradas do mesmo aquando da sua utilização para a preparação do manipulado (é feita a quebra das matérias-primas, indicando no sistema Sifarma2000 que foram consumidas para a preparação de um determinado manipulado).

Durante o meu estágio, tive oportunidade de preparar dois medicamentos manipulados, sob supervisão da Dra. Natália Craveiro, cujas prescrições se encontram nos anexos 7 e 8.

Um dos medicamentos manipulados que tive a oportunidade de preparar foi uma solução oral de cloridrato de propranolol (10 mg/mL). Este manipulado foi preparado com recurso a comprimidos de Inderal[®] (cada um com 40 mg de cloridrato de propranolol). A prescrição de manipulados que requeiram o descondicionamento de especialidades farmacêuticas para que estas sejam incorporadas no manipulado está limitada a certas situações, nomeadamente, a preparação de manipulados para aplicação cutânea, com vista à adequação da dose para uso pediátrico ou para grupos de doentes com condições de administração ou farmacocinéticas alteradas, tal como previsto no número 3 do artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de abril⁷⁰. Neste caso, o medicamento manipulado destinava-se a uso pediátrico, permitindo assim o descondicionamento do Inderal[®].

O segundo medicamento manipulado que tive oportunidade de preparar foi uma pomada de vaselina salicilada, não tendo sido necessária descondicionamento de quaisquer especialidades farmacêuticas, tendo-se recorrido ao uso de um unguator para preparação da mesma.

O primeiro passo para qualquer um dos manipulados é fotocopiar a receita e fazer uma primeira análise à prescrição, validando-a e anotando quais as matérias-primas que serão necessárias à preparação do medicamento manipulado. De seguida, são recolhidos e dispostos na bancada do laboratório todos os materiais, equipamentos e matérias-primas necessárias à preparação do manipulado. Terminada a preparação do manipulado, todas as informações relevantes sobre as matérias-primas (lote, validade, origem, farmacopeia referente, quantidade para 100 mL e quantidade pesada) são anotadas num ficheiro de registo em Excel, juntamente com a técnica de preparação, as informações relativas ao próprio manipulado (data da prescrição, operador, nome do utente, contacto do mesmo, nome do prescriptor, medicamento manipulado prescrito, quantidade total do medicamento em mL e observações a considerar), o tipo de acondicionamento escolhido, todos os ensaios de verificação e ainda quem foi o operador

que realizou a preparação e as verificações, juntamente com a data de aprovação pelo Diretor Técnico ou Substituto. Neste documento de registo é também possível encontrar o rótulo que será impresso e colado no manipulado, figurando todas as informações requeridas legalmente (nome do doente, fórmula do medicamento manipulado, número do lote, prazo de utilização, condições de conservação, instruções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do Diretor Técnico)⁷² e ainda os excipientes de menção obrigatória, a identificação do médico prescriptor, o Código Nacional do Produto (quando aplicável), o PVP e a data de preparação. Existe ainda uma terceira página deste ficheiro Excel destinada ao cálculo do preço dos manipulados, segundo a Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho⁷³. A comparticipação dos medicamentos manipulados é definida pelo Despacho n.º 18694/2010 de 16 de dezembro, cujo anexo do mesmo define quais os medicamentos manipulados comparticipados, os quais têm de atender a determinados critérios para que tenham comparticipação pelo SNS e pela ADSE – Instituto Público de Gestão Participada⁷⁴. Só são sujeitos a comparticipação medicamentos manipulados em que se trata de um medicamento sem especialidade farmacêutica com a substância ativa desejada na forma farmacêutica pretendida, quando há uma lacuna a nível dos medicamentos preparados industrialmente, ou quando é necessário a adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas a populações específicas como pediatria ou geriatria⁷⁴. Qualquer medicamento manipulado comparticipado tem sempre 30% do seu valor comparticipado⁷⁴.

O ficheiro Excel com todas as informações é guardado em formato digital no Google Drive da Farmácia Diamantino, na pasta correspondente ao ano de preparação desse manipulado e encontra-se digitalizado, um para cada manipulado, nos anexos 9 e 10. Toda a documentação relativa à preparação dos medicamentos manipulados deve ser arquivada na farmácia durante um prazo mínimo de 3 anos⁷².

Caso surja alguma dúvida na preparação do manipulado, em dados de estabilidade, entre outras, o farmacêutico pode e deve contactar o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada para quaisquer esclarecimentos.

14. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é o culminar de vários anos de trabalho e dedicação ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, onde é finalmente possível elucidar-nos sobre a essência, o valor e a importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde e enquanto especialista do medicamento. Tive a oportunidade de estagiar numa farmácia muito exigente, onde cada minuto conta e onde existem sempre utentes a aguardar a nossa atenção e o nosso aconselhamento. Terminei o estágio

motivada a melhorar, a aprender mais e a garantir que honrarei a profissão farmacêutica, pelos valores que me foram transmitidos.

A Farmácia Covilhã e toda a equipa de excelentes profissionais que me acolheram capacitou-me enquanto profissional e enquanto pessoa. Deixo um sentido agradecimento a toda a equipa, em especial à Dra. Sara Domingos, por ter sido sempre incansável.

Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária, <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> (accessed 20 March 2021).
2. Universidade da Beira Interior. Estágio - Ciências Farmacêuticas, <https://www.ubi.pt/Disciplina/11576> (accessed 20 March 2021).
3. Farmácias Holon. *Manual de Acolhimento para farmácias*.
4. Farmácias Holon. *Manual de Atendimento*.
5. Farmácias Holon. Visão, <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/visao> (accessed 22 March 2021).
6. Farmácias Holon. Quem somos, <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos>.
7. Farmácias Holon. Missão, <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/missao> (accessed 22 March 2021).
8. Direção-Geral da Saúde. Perguntas frequentes, <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/> (accessed 25 March 2021).
9. Serviço Nacional de Saúde. Notícias de saúde - Covid-19 | Pandemia, <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/03/11/covid-19-pandemia/> (accessed 26 March 2021).
10. Linha 1400, <https://www.1400safe.pt> (accessed 30 March 2021).
11. Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 212/2016, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-04, https://dre.pt/web/guest/analisejuridica/-/aj/75664975/init/normal?p_p_auth=zf5yDjTx&_AnaliseJuridica_WAR_drefrontofficeportlet_mode=dt (2016, accessed 30 March 2021).
12. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27, <https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized> (2015).
13. Jornal de Notícias. Farmácias com limite na venda de medicamentos, <https://www.jn.pt/nacional/farmacias-com-limite-na-venda-de-medicamentos-12493439.html> (accessed 30 March 2021).

14. Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 177/2012, Série I de 2012-09-12, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/175991/details/normal?p_p_auth=44LcuKjo (2012).
15. Portaria n.º 14/2013 de 11 de janeiro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 8/2013, Série I de 2013-01-11, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/588815/details/normal?p_p_auth=44LcuKjo (2013).
16. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/641148/details/normal?p_p_auth=lx7mBQ6z (2007).
17. Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/179072/details/normal?p_p_auth=lx7mBQ6z (2012).
18. Lei n.º 16/2013 de 8 de fevereiro da Assembleia da República. Diário da República n.º 28/2013, Série I de 2013-02-08, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/257807/details/normal?p_p_auth=lx7mBQ6z (2013).
19. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e Equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf.
20. Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República, n.º 145, Série II de 2014-07-30, https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf (2014, accessed 14 August 2021).
21. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons Nac da Qualidade, 3ª edição* 2009; 3ª Edição: 53.
22. Deliberação n.º 139/CD/2010 de 21 de outubro do INFARMED I.P., https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a (2010, accessed 14 August 2021).
23. Deliberação n.º 145/CD/2010 de 4 de novembro do INFARMED I.P.,

- https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Deliberacao_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56 (2010, accessed 14 August 2021).
24. Estatuto do Medicamento - Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30, https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f (2006).
 25. INFARMED I.P. Saiba mais sobre - Psicotrópicos e Estupefacientes. #22, https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estup_efacientes.pdf (2010, accessed 17 August 2021).
 26. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 de 15 de fevereiro de 2015 do INFARMED I.P., <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a> (2015, accessed 17 August 2021).
 27. Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/67356991/details/normal?q=Decreto-Lei+nº97%2F2015+de+1+de+junho> (2015).
 28. Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/67644326/details/normal?q=Portaria+nº195-C%2F2015+de+30+de+junho> (2015).
 29. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
 30. VALORMED. Quem somos, <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (accessed 23 August 2021).
 31. VALORMED. Farmácia Comunitária e LVMNSRM, <http://www.valormed.pt/paginas/13/spanfarmaciaspan-comunitaria> (accessed 23 August 2021).
 32. Normas relativas à dispensa de medicamentos, https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790 (2019, accessed 27 August 2021).

33. Normas relativas à prescrição de medicamentos, https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872?version=1.3&previewFileIndex= (2018, accessed 27 August 2021).
34. SNS 24. Aceder à receita, <https://www.sns24.gov.pt/servico/aceder-a-receita/#sec-2> (accessed 27 August 2021).
35. Portaria n.º 138/2016 de 13 de maio do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 93/2016, Série I de 2016-05-13, <https://dre.pt/home/-/dre/74443078/details/maximized> (2016).
36. Portaria n.º 390/2019 de 29 de outubro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 208/2019, Série I de 2019-10-29, https://dre.pt/web/guest/analisejuridica/-/aj/125734791/init/normal?p_p_auth=zf5yDjTx&_AnaliseJuridica_WAR_drefrontofficeportlet_mode=dt (2019).
37. Portaria n.º 161/2021 de 26 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 143/2021, Série I de 2021-07-26, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/168296689/details/normal?p_p_auth=s61NSPvt (2021).
38. Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro do Ministério da Justiça. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22, <https://dre.pt/pesquisa/-/search/585178/details/maximized> (1993).
39. Decreto-Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro do Ministério da Justiça. Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/619306/details/normal?l=1> (1994).
40. Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 93/2010, 1º Suplemento, Série I de 2010-05-13, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/227779/details/maximized> (2010).
41. Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de Outubro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 192/2010, 1º Suplemento, Série I de 2010-10-01, <https://dre.pt/pesquisa/-/search/480967/details/maximized> (2010).
42. INFARMED I.P. Regimes excecionais de participação, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de->

comparticipacao (accessed 28 August 2021).

43. Portaria n.º 35/2016 de 1 de março do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 42/2016, Série I de 2016-03-01, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/73736736/details/normal?p_p_auth=5w1ZN6io (2016).
44. Portaria n.º 15/2018 de 11 de janeiro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 8/2018, Série I de 2018-01-11, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/114509691/details/normal?p_p_auth=5w1ZN6io (2018).
45. Serviço Nacional de Saúde. *Projeto de proximidade - Relatório*, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2304493/Projeto+de+proximidade+--+Relatório/d478b639-2c72-45f6-ef65-bc881eea06aa?version=1.0> (2021, accessed 17 November 2021).
46. Ministério da Saúde. Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001 de 7 de abril de 2020, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Orientações+sobre+acesso+de+proximidade+a+medicamentos+dispensados+em+regime+ambulatorio+de+farmacia+hospitalar+no+atual+contexto+de+pandemia+por+COVID-19/282314e4-941a-bae6-29cf-ce4994d3886a> (2020, accessed 17 November 2021).
47. Despacho n.º 17690/2007 de 23 de Julho do Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República n.º 154/2007, Série II de 2007-08-10, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/3189825/details/normal?q=despacho+n.º+2245%2F2003%2Cde+16+de+Janeiro> (2007).
48. Decreto-lei nº 128/2013 de 5 setembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 171/2013, Série I de 2013-09-05, <https://dre.pt/pesquisa/-/search/499269/details/maximized> (2013).
49. Deliberação N.º 1/CD/2015 do INFARMED I.P., https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219386/001_CD_2015.pdf/ac619d6b-f3a6-47eb-86d8-28dc25fa43ca (2015, accessed 31 August 2021).
50. Deliberação n.º 25/CD/2015 do INFARMED I.P., https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219386/025_CD_2015.pdf/13f98d9f-8683-4585-9790-98413515908d (2015, accessed 31 August 2021).

51. INFARMED I.P. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa, https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci (accessed 31 August 2021).
52. World Health Organization (WHO). Breastfeeding - Recommendations, https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2 (accessed 31 August 2021).
53. Decreto-Lei n.º 62/2017 de 9 de junho do Ministério da Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural. Diário da República n.º 112/2017, Série I de 2017-06-09, <https://dre.pt/home/-/dre/107495709/details/maximized> (2017).
54. Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho do Ministério da Agricultura e do Mar. Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23, [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/67541745/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º 118%2F2015](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/67541745/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º+118%2F2015) (2015).
55. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29, <https://dre.pt/home/-/dre/454810/details/maximized> (2008).
56. INFARMED I.P. Circular Informativa N.º 065/CD/550.20.001 - Aplicação do Regulamento dos Dispositivos Médicos (RDM).
57. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17, <https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/34519175/view?q=dispositivos+médicos> (2009).
58. INFARMED I.P. Classificação e fronteiras - Dispositivos Médicos, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras> (accessed 31 August 2021).
59. Decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 214/2016, Série I de 2016-11-08, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/75688299/details/normal?p_p_auth=wO6U3uXP (2016).

60. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de Novembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02, <https://dre.pt/pesquisa/-/search/629418/details/maximized> (2007).
61. Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09, https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/115006162/details/normal?p_p_auth=wO6U3uXP (2018).
62. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço de Consulta Farmacêutica Holon.
63. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço de Preparação Individualizada da Medicação.
64. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM). N.º 30-NGE-00-010-02, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (2018, accessed 12 June 2021).
65. Farmácias Holon. Folheto - Dê uma nova vida aos seus pulmões!
66. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço de Nutrição Holon.
67. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço de Podologia Holon.
68. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço do Pé Diabético Holon.
69. Farmácias Holon. Folheto - O meu serviço de Dermofarmácia Holon.
70. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22, [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/223251/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º 95%2F2004%2C22+de+abril \(2004\)](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/223251/details/normal?q=Decreto-Lei+n.º+95%2F2004%2C22+de+abril+(2004)).
71. *Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro do Ministério da Saúde - INFARMED I.P.* Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29, <https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/3185393/details/maximized?jp=true> (2004).
72. Anexo “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” da Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/->

/search/261875/details/normal?q=Portaria+n.º 594%2F2004+de+2+de+Junho (2004).

73. Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho do Ministérios da Economia e da Saúde. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/769-2004-517633> (2004).
74. Despacho n.º 18694/2010 do Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República n.º 242/2010, Série II de 2010-12-16, <https://dre.pt/home/-/dre/2283127/details/maximized> (2010).

Capítulo III – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Uma Farmácia Hospitalar é parte integrante de qualquer hospital e desempenha um papel fulcral na aquisição, gestão, preparação, aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde por todos os serviços pertencentes à rede do hospital^{1,2}. Os Serviços Farmacêuticos (SF) de um hospital acumulam ainda outras responsabilidades, nomeadamente a análise de matérias primas que chegam aos SF, assim como de produtos acabados, a participação em Comissões Técnicas, responsabilidade pela Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, prestação de Cuidados Farmacêuticos, colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos, colaborando também na correta prescrição de Nutrição Parentérica e na sua preparação, participar nos Ensaios Clínicos, promover a Informação de Medicamentos, esclarecendo eventuais dúvidas ou preocupações e desenvolver ações de formação para os vários serviços do hospital¹.

Constituída por uma equipa multidisciplinar, pudemos contar com a presença de farmacêuticos, técnicos de farmácia, assistentes operacionais e administrativos. O farmacêutico desempenha um papel fundamental numa Farmácia Hospitalar, colocando em prática os seus conhecimentos técnico-científicos na validação e avaliação da terapêutica, na monitorização de ensaios clínicos e também a nível da gestão financeira e logística exigida para manter o bom funcionamento e a rentabilidade dos SF².

Este capítulo irá incidir na minha oportunidade de estágio nos SF do Hospital Sousa Martins (HSM), pertencente à Unidade Local de Saúde da Guarda, que decorreu entre o dia 24 de maio de 2021 e o dia 9 de julho de 2021, sob orientação do Diretor do Serviço, o professor Dr. Jorge Aperta. No primeiro dia do meu estágio foi-me entregue a planificação das atividades que vinha a realizar durante essas 7 semanas, disponível no anexo 11. Durante estas semanas pude passar pelas várias áreas de uma Farmácia Hospitalar e tomar contacto com o quotidiano de um farmacêutico hospitalar e todas as suas funções.

2. O impacto da COVID-19

A COVID-19, doença descrita no capítulo II, com o agente etiológico SARS-CoV-2, provocou alterações consideráveis nos SF. Para além das medidas básicas de utilização

de máscaras de proteção por todos os funcionários e a desinfeção frequente das mãos, foi necessário diminuir as visitas efetuadas pelos farmacêuticos aos serviços para apenas duas por semana (enquanto anteriormente iam cerca de duas vezes por dia, pelo menos) e priorizar os contactos telefónicos com os médicos e outros profissionais de saúde que possam ter dúvidas ou questões que necessitam de esclarecimentos pelos SF.

Também existiram alterações nos serviços existentes no HSM o que acaba por afetar o trabalho dos SF, tendo sido criados dois novos serviços para dar resposta à pandemia de COVID-19, nomeadamente a ala de internamentos por COVID-19 e a unidade de cuidados intensivos para doentes com COVID-19.

Além disto, aquando do meu estágio já se tinha dado início à vacinação da população, pelo que toda a logística deste processo teve de ser tida em conta. Foi destinada uma divisão dos SF exclusivamente para o aprovisionamento das vacinas contra o SARS-CoV-2. As vacinas existentes nos SF do HSM necessitam de ser armazenadas no frio (entre 2 °C a 8 °C), com exceção de uma delas que necessita de congelação (entre -15 °C e -25 °C). É necessária uma monitorização apertada, sendo o seu transporte sempre feito junto com uma guia de transporte onde é anotada a quantidade de vacinas que estão a ser transportadas e o lote, sendo esta guia assinada por um farmacêutico. Quando as vacinas saem das suas condições de armazenamento para serem administradas à população, é colocado um autocolante com a validade real da vacina, em deterioramento da validade inscrita pelo laboratório fornecedor, uma vez que este prazo originalmente definido é apenas viável aquando da manutenção das condições de conservação estipuladas pelo laboratório de origem.

3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

3.1. Caracterização dos Serviços Farmacêuticos do HSM

A Unidade Local de Saúde da Guarda garante cuidados de saúde primários, diferenciados e continuados aos doentes dos concelhos de Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa. Para garantir estes cuidados, a Unidade Local de Saúde da Guarda é constituída pelo HSM (na Guarda), o Hospital Nossa Senhora da Assunção (em Seia) e por todo o Agrupamento de Centros de Saúde dos vários concelhos supracitados e, ainda, o Centro de Diagnóstico Pneumológico da Guarda³.

Além da aquisição, gestão, preparação, aprovisionamento, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde por

todos os serviços do hospital, tarefas já anteriormente referidas, também os restantes membros da Unidade Local de Saúde da Guarda contam com os SF do HSM para que lhes seja fornecida medicação e outros produtos de saúde para colmatar as suas necessidades aquando da prestação de cuidados de saúde à população.

Os SF do HSM estão localizados no piso -1, facilmente identificáveis e de fácil acesso, através da linha colorida a roxo no piso e nas paredes, desde a porta de entrada até ao serviço, permitindo guiar os doentes e funcionários do HSM diretamente até aos SF.

Dentro do espaço físico reservado para os SF no HSM, podemos encontrar diferentes espaços, cada um adaptado às tarefas a que se destinam, nomeadamente (da esquerda para a direita após entrada nos SF):

- Um laboratório de Farmacotecnia para preparação de medicamentos manipulados;
- Uma sala para Ensaio Clínicos;
- Dois vestiários com cacifos e casas de banho (equipadas com chuveiro);
- Uma sala para intervalos (nomeadamente para as refeições, equipada para o efeito);
- Um gabinete para o Diretor dos SF;
- Uma sala de arquivo;
- Uma sala de Secretariado;
- Um *open space* (espaço direcionado aos farmacêuticos, equipado com computadores, telefones e fontes de informação material, como livros e compêndios, onde são geridas as questões relativas à distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde e onde são esclarecidas dúvidas e questões que outros profissionais de saúde do HSM possam ter);
- Uma sala destinada à preparação dos medicamentos e produtos de saúde sujeitos a distribuição individual por dose unitária, distribuição tradicional e distribuição por reposição de *stocks* nivelados;
- Um armazém geral, com acesso direto à sala destinada à preparação de medicação para os circuitos de distribuição;
- Uma sala para o atendimento em ambulatório;
- Uma sala de estagiários que agora exerce funções de armazém de vacinas para a COVID-19;
- Uma sala dedicada aos medicamentos citotóxicos onde estes estão armazenados e com acesso direto à subdivisão da sala onde é feita a sua preparação (sendo esta

sala também destinada à preparação de medicações estéreis e parentéricas, mas que ainda não se encontrava em funcionamento à data do meu estágio);

- Uma área para desinfecção e limpeza do material vindo das enfermarias dos vários serviços (é necessária a sua limpeza antes de retornar à sala para a preparação de medicação para os circuitos de distribuição para ser reutilizado), situada próxima da entrada dos SF, utilizada pelas enfermeiras aquando da devolução desses materiais;
- Uma sala de reembalagem;
- Uma área dedicada aos Cuidados Primários, destinada à preparação de todos os medicamentos e produtos de saúde que serão dispensados a centros e extensões de saúde;
- Uma área de receção de encomendas, onde as encomendas são processadas e os produtos já conferidos seguem para o armazém geral ou para os centros e extensões de saúde (para o efeito, está equipada com frigoríficos e computadores);
- Um armazém para produtos inflamáveis que pelas suas características requer paredes e porta reforçadas, corta-fogo e de fecho automático (com abertura para dentro do armazém). Deve ter ainda um vão exterior fusível e chão impermeável com inclinação para um sistema de drenagem com uma bacia coletora que não tem conexão ao esgoto.

O horário de funcionamento dos SF estende-se por todos os dias da semana, diferindo entre:

- Dias úteis, em que os SF estão em funcionamento das 9h às 24h, contando apenas com um farmacêutico presencialmente durante o período das 16h às 24h.
- Fins de semana e feriados, em que o horário de funcionamento passa a ser das 9h às 20h, encontrando-se apenas um farmacêutico presencialmente durante todo o período.

No período das 24h às 9h nos dias úteis e das 20h às 9h nos restantes dias, podemos contar com um farmacêutico de prevenção que não se encontra presencialmente nos SF, mas que está disponível para contacto telefónico para qualquer situação que assim o exija.

3.2. Recursos Humanos

Os recursos humanos são uma peça fundamental de qualquer serviço, devendo ser adequados em quantidade e em qualidade para garantir o ótimo funcionamento do serviço.

A equipa de profissionais que garantem o cumprimento das funções dos SF do HSM é constituída por dez farmacêuticos, cinco deles focados nos processos de distribuição, duas focadas no controlo de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e manipulados) e ainda no ambulatório, cuidados primários e farmacotecnia, restando uma farmacêutica responsável pela área branca (citotóxicos). A equipa conta ainda com dez técnicos de farmácia, cinco auxiliares de ação médica, duas administrativas dedicadas ao aprovisionamento e uma secretária técnica que dá conta de várias questões logísticas, como a gestão de horários e turnos, propostas de férias, entre outros.

O Diretor dos SF é um farmacêutico hospitalar especialista nesta área, pela Ordem dos Farmacêuticos, sendo um farmacêutico com uma vasta experiência nas várias vertentes da Farmácia Hospitalar, capaz de liderar e assumir a responsabilidade por toda a medicação que chega aos doentes do hospital². Este assume responsabilidade pela gestão e organização de todo o serviço, sendo o responsável pela aquisição dos vários medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos que são necessários para o bom funcionamento dos SF e do hospital em que estes se inserem¹.

3.3. Aprovisionamento

Para que os SF disponham de toda a medicação, produtos de saúde e dispositivos médicos necessários a todos os serviços do HSM, é fundamental passar pelos processos de seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição destes produtos. Estes processos fazem parte da função aprovisionamento.

Um processo de aprovisionamento otimizado garante que não há desperdícios nem acumulações de *stock* desnecessárias, procurando garantir a excelência nos cuidados terapêuticos, ao disponibilizar medicamentos e produtos de saúde com a máxima qualidade possível, ao menor custo, de acordo com as necessidades terapêuticas dos doentes do hospital.

3.4. Seleção

A seleção de medicamentos é o primeiro ponto do processo de aprovisionamento e deve ser feita tendo em conta as características de cada hospital, os seus serviços e consumos, e deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos¹. Esta seleção tem por base a escolha de todos os medicamentos necessários para fazer frente aos consumos e às necessidades enfrentadas pelo hospital, garantindo em simultâneo um baixo custo e a melhor qualidade possível.

Além da medicação que consta no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, cada hospital tem necessidades terapêuticas específicas de acordo com a tipologia de doentes e com os serviços que tem. Por este motivo, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do hospital formula uma adenda, onde é definida medicação que não tenha sido considerada no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, mas que é necessária ao hospital. A qualquer momento, é possível consultar esta adenda¹.

Assim, todos os medicamentos passíveis de serem prescritos no hospital, constantes tanto no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos como na adenda criada pela CFT, formam o Guia Terapêutico do hospital – um documento que estipula todos os medicamentos com prescrição autorizada dentro do hospital.

3.5. Sistemas e Critérios de aquisição

Após a seleção dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, é necessário prosseguir para a aquisição dos mesmos. Esta tarefa é da responsabilidade do farmacêutico hospitalar Diretor deste serviço, que deve garantir que todos os produtos necessários são adquiridos pelo menor preço possível, não comprometendo a qualidade dos mesmos, garantindo a máxima eficácia e segurança para os doentes¹. O Diretor dos SF tem a responsabilidade de gerir todo o orçamento disponível e tomar as decisões diretamente ligadas à aquisição dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde.

Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde disponibilizam, via internet, o Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde, tal como previsto no Despacho n.º 3837/2017, de 8 de maio⁴. Este catálogo foi formulado tendo em conta o concurso público para a celebração de contratos públicos de aprovisionamento para o fornecimento de medicamentos e produtos de saúde, realizado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde.

Além destes concursos públicos, podem ainda existir concursos diretos (por exemplo, medicamentos ou produtos adquiridos em quantidades pequenas e de forma esporádica, sendo adquiridos através de farmácias comunitárias), concursos limitados (utilizados na aquisição de desinfetantes ou no caso dos concursos públicos já terem terminado e ainda existir a necessidade de adquirir novos produtos ou medicamentos), concursos públicos internacionais (pouco utilizados, uma vez que é um processo extremamente moroso) e ainda concursos centralizados dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (utilizados sobretudo para a aquisição de medicamentos biológicos e medicamentos destinados à oncologia).

Para a aquisição dos produtos de saúde necessários ao HSM é utilizado o *software* GHAF. Neste programa, podem ser feitos os pedidos de encomenda de duas formas:

- O Diretor dos SF pode selecionar a opção “analisar armazém”, em que o sistema informático verifica os *stocks* dos produtos registados a nível *online* e sugere encomendar os produtos que se encontram no ponto de encomenda. O ponto de encomenda trata-se do momento em que ainda existe uma certa quantidade de *stock* do produto em questão, mas em que já é necessário realizar uma encomenda desse produto, por forma a garantir a chegada da encomenda aos SF antes da rutura de *stock*.
- Podem ser feitos pedidos manuais, a partir de listagens levantadas pelos farmacêuticos ou técnicos que detetem produtos próximos no ponto de encomenda ou em rutura de *stock*. Estas listas são entregues ao Diretor dos SF, que verifica a necessidade de cada um dos produtos e realiza o pedido de encomenda manual no GHAF.

Terminados os pedidos de encomenda, estes são processados pelas administrativas. De seguida, cabe ao Diretor dos SF aprovar as notas de encomenda para que o pedido de encomenda fica inteiramente processado.

Se o medicamento a adquirir se tratar de um estupefaciente ou psicotrópico, é preciso ter em conta que é necessário preencher um formulário para a requisição destas substâncias, o Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho⁵, para consulta no anexo 12.

Por vezes, pode ser necessário fazer encomendas de medicamentos ou produtos de saúde que tenham entrado em rutura de *stock* inesperada. Para isto, os SF podem fazer empréstimos ou com a indústria farmacêutica ou com outros hospitais. Além deste caso, podem ser necessários medicamentos cuja dispensa não é exclusiva hospitalar e que tenham entrado em rutura de *stock* ou cujas necessidades de *stock* sejam bastante

pequenas. Para colmatar estas pequenas faltas, os SF fazem as compras destes produtos a farmácias comunitárias, através dos concursos diretos, referidos anteriormente.

Nalguns produtos, nos SF do HSM, também é utilizado o processo *just-in-time*. Este processo de aquisição tem por base a inexistência de um armazém interno e o conceito da chegada do produto no preciso momento em que este é necessário. Deste forma, não existe desperdício de dinheiro com produtos estagnados em armazém. É um processo muito ambicioso que ainda não é possível garantir para a maioria dos produtos, mas que apresenta claras vantagens financeiras. No processo *just-in-time*, assim que um medicamento é administrado a um doente, sai do *stock* e é imediatamente processado o pedido de aquisição desse medicamento.

Tudo o que foi descrito anteriormente é aplicável a medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado em Portugal, no entanto, nalguns casos, estes medicamentos não são suficientes. Pode dar-se o caso de o medicamento não estar aprovado em Portugal e ser necessário realizar um processo de Autorização de Utilização Especial. Neste processo é necessário que o médico realize a requisição do fármaco, assumindo responsabilidade pelo tratamento a aplicar. O pedido do fármaco em questão é remetido à Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital e ao INFARMED I.P., que posteriormente aprova, ou não, a sua utilização dentro do território nacional. Além deste caso é possível recorrer a medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado nos casos de utilização de medicamentos de uso compassivo, ou seja, medicamentos testados em ensaios clínicos que já chegaram ao seu fim, mas cujo medicamento ainda não foi disponibilizado para o mercado, então são disponibilizados gratuitamente pelos laboratórios aos doentes que deles necessitem. Portugal ainda não tem legislação aplicável nestas situações e a iniciativa da sua distribuição pelos doentes tem de partir do laboratório. Existe ainda outra situação, esta já prevista em Portugal pela Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro (em substituição da anterior Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro)⁶, que se trata do Programa de Acesso Precoce a medicamentos para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado. Aqui é pedido o acesso de medicamentos que já tenham sido autorizados noutros países num Estado membro do Espaço Económico Europeu, mas não em Portugal. Esta requisição é feita num portal do INFARMED I.P. próprio para o efeito.

Por forma a fazer uma correta gestão e aquisição dos produtos em stock, os SF do HSM utilizam duas análises para os seus produtos, a análise ABC e a análise XYZ. A análise ABC baseia-se na divisão de todos os produtos do *stock* em três classes com características distintas. Na classe A podemos encontrar um número diminuto de produtos que se inserem nesta classe por ocuparem 80% do peso orçamental, quer pelo

seu elevado custo individual, quer pela movimentação de *stock* que desencadeiam. A classe B é uma classe intermediária, sendo constituída por uma quantidade de produtos um pouco superior à da classe A e representa cerca de 15% do orçamento. Por último, a classe C é a mais vantajada em termos de quantidade de produtos, totalizando apenas 5% do orçamento. Esta análise separa na classe A os artigos que necessitam de uma maior monitorização e atenção aquando da sua aquisição e aprovisionamento pela grande despesa que representam. Esta monitorização perde relevância quando avançamos para a classe B, perdendo ainda mais quando passamos para a classe C. Já a análise XYZ, baseia-se na possibilidade de substituição dos produtos. Se um produto for facilmente substituível, este encontra-se na classe X. Caso seja possível substituir o medicamento por outro semelhante para o mesmo efeito, mas isso comprometa a qualidade do produto, estamos perante um produto da classe Y. Produtos completamente insubstituíveis, como antídotos, encontram-se na classe Z.

3.6. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

A receção e conferência dos produtos é uma tarefa que conta com os técnicos de farmácia, os auxiliares de ação médica e ainda as administrativas dos SF e processa-se numa área destinada para o efeito, com acesso ao exterior. Esta área localiza-se em proximidade com o armazém geral, com a sala para armazenamento de inflamáveis e com a sala para armazenamento de grandes volumes. A proximidade dos vários locais de armazenamento de produtos torna-se de extrema utilidade no fim da receção e conferência, aquando do armazenamento dos vários produtos.

A área é equipada com balcões para a conferência dos produtos, uma secretária com computadores para aceder ao GHAF, prateleiras para armazenamento dos medicamentos destinados aos Cuidados Primários e ainda um frigorífico para os medicamentos que aguardam conferência.

Ao chegar à zona de receção e conferência dos produtos adquiridos, as encomendas vêm acompanhadas de uma guia de remessa ou fatura junto da nota de encomenda. É necessário verificar cada produto quantitativa e qualitativamente, verificando a concordância dos lotes e da validade e ainda se os produtos pedidos na nota de encomenda correspondem aos que chegaram e que vêm declarados na guia de remessa ou fatura¹.

No fim de todas as conferências, os produtos são introduzidos no sistema informático GHAF, inserindo o número da guia de remessa ou fatura, a data e o lote (a data de validade é associada ao lote automaticamente, mas se isto não ocorrer é necessário

introduzi-la ou corrigi-la). Posteriormente, um técnico de farmácia verifica se o valor da fatura ou da guia de remessa, que aparece também no GHAF, corresponde ao acordado na nota de encomenda. Se tudo estiver em conformidade, a guia de remessa ou fatura e a nota de encomenda são recolhidas pelas administrativas que tratam de transmitir a informação dessa aquisição à contabilidade do HSM para que se efetue o pagamento dos produtos adquiridos.

3.7. Armazenamento

Terminada a receção dos medicamentos e produtos de saúde adquiridos, é necessário proceder ao seu armazenamento. Este processo foi o primeiro contacto que tive com os SF nas duas primeiras semanas de estágio. Em qualquer um dos seus locais de armazenamento, os medicamentos e produtos de saúde estão identificados com uma etiqueta (com a DCI, dose, forma farmacêutica, código informático e sinalética associada) organizados por ordem alfabética de DCI e dispostos na prateleira por forma a que os medicamentos com validade mais curta sejam os primeiros a ser utilizados.

O armazenamento tem de respeitar todas as condições ambientais que garantam a estabilidade, qualidade e segurança dos medicamentos e produtos de saúde. O processo prático do armazenamento é da responsabilidade dos técnicos de farmácia, enquanto todas as verificações das condições de armazenamento são asseguradas pelos farmacêuticos.

As condições a respeitar passam pelo espaço, luz, temperatura, humidade e a própria segurança dos artigos. Tal como definido no Manual da Farmácia Hospitalar e no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar^{1,7}, os medicamentos e produtos de saúde que não requerem refrigeração devem ser mantidos a uma temperatura inferior a 25 °C, não sendo expostos a luz solar direta e mantendo a humidade relativa entre 40 a 60%. Já os que necessitam de estar refrigerados para a garantia da sua estabilidade, devem estar num ambiente entre 2 °C a 8 °C¹. Para a refrigeração destes produtos, a zona de armazém geral conta com 9 frigoríficos (totalizando 11 nos SF, estando os outros dois na zona de receção de encomendas e na sala destinada ao armazenamento das vacinas para a COVID-19). Os frigoríficos estão equipados com um mostrador que explicita a temperatura dentro dos mesmos e também de um sistema de alarme sonoro que é ativado quando a temperatura excede o legalmente previsto. Já para os restantes espaços do armazém, as condições de temperatura e humidade são avaliadas por termohigrometros.

Os SF do HSM têm então quatro divisões dedicadas ao armazenamento dos produtos e medicamentos que dispõe – um armazém geral, uma divisão para o armazenamento de desinfetantes e outros produtos inflamáveis, um armazém de produtos de grande volume e ainda uma divisão dedicada exclusivamente ao armazenamento e conservação das vacinas para a COVID-19.

Assim como está estipulado no Manual da Farmácia Hospitalar, a divisão onde se armazenam os produtos inflamáveis dispõe de uma porta corta-fogo, com acesso pelo interior dos SF, abrindo para fora, paredes reforçadas, chão impermeável com sistema de drenagem adequado, por forma a garantir a máxima segurança em caso de derrame.

Já os gases medicinais eram armazenados no exterior do hospital, perto dos SF, em estruturas de metal. Os medicamentos citotóxicos, assim como os medicamentos de dispensa em ambulatório encontram-se armazenados nas divisões respetivas, afastados dos restantes. Os fármacos estupefacientes e psicotrópicos são armazenados em armários com fechadura, dificultando o acesso a pessoas não autorizadas, assim como acontece a medicamentos de alto valor económico como é o caso dos medicamentos para o tratamento da hepatite C, por exemplo. Matérias-primas utilizadas na farmacotecnia, são armazenadas nos armários do laboratório de farmacotecnia, para facilitar o seu alcance no momento de preparação de um medicamento manipulado.

Como já referido, para diminuir a probabilidade de erro, todos os produtos estão etiquetados na prateleira em que se encontram. Fora as informações anteriormente referidas que têm de constar nas etiquetas, estas seguem várias regras normalizadas em todo o serviço. Todas as etiquetas têm uma barra colorida associada à via de administração à qual o fármaco se destina (por exemplo, vermelha para fármacos injetáveis, castanha para soluções de inalação, entre outras). Se um fármaco estiver disponível em várias dosagens, as etiquetas das várias dosagens terão um círculo colorido, sendo atribuída a cor vermelha à maior dosagem, amarela à mediana e verde à mais baixa. Todos os medicamentos de alerta máximo respeitam a Norma n.º 014/2015 de 6 de agosto de 2015 da Direção Geral de Saúde⁸, dispondo de um sinal de perigo amarelo na sua etiqueta. A lista dos medicamentos de alerta máximo do HSM encontra-se no anexo 13. Os medicamentos LASA (*look-alike, sound-alike*) também dispõem de características especiais nas suas etiquetas, nomeadamente, a presença de um sinal de STOP e ainda, o respeito pelo grafismo na sua denominação (utilização do método de inserção de letras maiúsculas – *Tall Man Lettering*), de acordo com a Norma n.º 020/2014 de 30 de dezembro de 2014, atualizada a 14 de dezembro 2015, da Direção Geral de Saúde⁹. Também estes medicamentos constam numa lista interna, disponível

no anexo 14. No anexo 15 é possível comprovar o uso destas estratégias na etiqueta de uma solução injetável de amiodarona.

Além deste cuidado com as etiquetagens e identificação dos medicamentos e produtos de saúde, outro cuidado que os SF têm de garantir é o controlo das validades. Este controlo é feito uma vez por mês, todos os meses. É verificado o que já não se encontra dentro do prazo de validade e estes produtos são retirados do *stock*. Posto isto, os SF podem pedir crédito desses produtos ou podem devolvê-los ao laboratório fornecedor. Se o laboratório não os aceitar, estes medicamentos têm de ser incinerados, sendo necessário pedir autorização ao Conselho de Administração do hospital para tal.

4. Distribuição

A distribuição de medicamentos e produtos de saúde pelos vários serviços do hospital é uma das tarefas mais notórias dos SF e que influencia diretamente todos os serviços do hospital. A distribuição deve garantir que a prescrição é cumprida, deve ser racionalizada, garantir a administração correta do medicamento e diminuir erros associados com a medicação (troca de medicamentos ou da via de administração, erros de doses, administração no tempo errado, entre outros). Deve também permitir a monitorização da terapêutica, enquanto reduz o tempo despendido pelos enfermeiros com tarefas administrativas, racionalizando os custos associados à terapêutica¹. Cabe aos farmacêuticos gerirem esta distribuição e garantirem que os medicamentos e produtos de saúde estão disponíveis quando necessário. Assim, para garantir a disponibilidade da medicação e dos restantes produtos de saúde, é possível distinguir vários tipos de distribuição, nomeadamente, a tradicional, a reposição por *stocks* nivelados, distribuição individual diária em dose unitária e ainda a distribuição por pedidos extra-perfil e por pedidos urgentes.

Para minimizar erros (por exemplo, associados à interpretação de caligrafias) e para garantir um acesso facilitado aos farmacêuticos e técnicos que trabalham no circuito de distribuição, os computadores do *open space* e da sala para preparação da medicação pronta a ser distribuída estão equipados com o GHAF que permite visualizar encomendas em curso, os pedidos urgentes e extra-perfil, os pedidos para reposição dos *stocks* nivelados, as informações de prescrição e respetiva distribuição individual diária em dose unitária. Este programa informático é bastante completo e intuitivo, sendo uma ferramenta essencial para o bom funcionamento dos circuitos de distribuição.

4.1. Distribuição Tradicional

A distribuição tradicional é um modelo de distribuição que se encontra em desuso no HSM, utilizado apenas para produtos como desinfetantes, antissépticos, material de penso e soluções injetáveis de grande volume. Baseia-se em quantidades de *stock* pré-estabelecidas para cada serviço e cabe aos enfermeiros fazerem requisições dos mesmos à medida que estes vão sendo necessários. Posteriormente, nos SF, o farmacêutico valida as requisições dos produtos e estes são enviados para o serviço. Foi-me explicado que este modelo de distribuição está gradualmente a ser substituído pela distribuição por reposição por *stocks* nivelados e será este que irá prevalecer – sistema kanban.

4.2. Reposição por *stocks* nivelados

No HSM, os serviços de consulta externa, bloco cirurgia/obstetrícia, unidade de cirurgia de ambulatório, oncologia, pediatria, urgência geral e pediátrica são serviços que, pelas suas particularidades (por exemplo, períodos de internamento muito curtos) não são aptos para distribuição individual diária em dose unitária, pelo que dispõem da distribuição por reposição por *stocks* nivelados. Esta é uma distribuição focada no serviço e nos seus consumos. O Diretor do serviço, o farmacêutico e o enfermeiro chefe estipulam os níveis de *stocks* que têm de ser mantidos em cada serviço, considerando as especificidades e consumos do mesmo.

O enfermeiro responsável pela enfermaria de cada serviço verifica semanalmente o nível de *stock* e realiza um pedido para repor o que haja em falta, de forma a perfazer o nível de *stock* estipulado. Este pedido é posteriormente avaliado pelo farmacêutico que pode rejeitar, aprovar ou até aumentar o nível de *stock* estipulado (caso se verifique uma elevada taxa de consumo, tornando o nível de *stock* estipulado obsoleto perante o consumo real) ou diminuí-lo (caso o consumo não justifique um *stock* tão elevado na enfermaria do serviço).

Após aprovação pelo farmacêutico, o pedido é preparado pelos técnicos, sendo de seguida verificado pelos farmacêuticos e só no fim dessa verificação, os auxiliares de ação médica dos SF levam a medicação para o serviço que efetuou o pedido de reposição de *stock*.

A cada três meses, os farmacêuticos dirigem-se aos serviços onde a distribuição por reposição por *stocks* nivelados está implementada (mesmos serviços em que está implementada a distribuição tradicional) e são verificados os níveis de *stocks*, as quantidades no momento e a sua organização e armazenamento.

É de notar duas particularidades nos serviços de urgência e de obstetrícia. No serviço de urgência as embalagens de soro seguem para o serviço num carro de grandes dimensões, revestido com um gradeamento metálico. Existem dois carros deste tipo, um encontra-se no serviço e outro nos SF, onde é repostado o seu *stock* aquando da troca dos carros. Assim sendo, deixa de ser tarefa do enfermeiro realizar a verificação de *stock* desses produtos e realização do pedido dos mesmos, sendo essa tarefa realizada nos SF quando há troca dos carros. O mesmo acontece no serviço de obstetrícia, com a particularidade que aqui o carro tem soros e outra medicação.

4.3. Distribuição por Pedidos Extra-Perfil e Pedidos Urgentes

Apesar dos níveis de *stock* de cada serviço serem cautelosamente definidos, de acordo com as necessidades típicas do serviço, existe sempre a necessidade de, por vezes, realizar pedidos extra-perfil e pedidos urgentes.

Os pedidos extra-perfil constituem pedidos de produtos sem urgência que não fazem parte do *stock* habitual desse serviço. Por exemplo, devido à pandemia, a requisição de desinfetantes por esta via era uma constante. Nestes casos, pode ser o auxiliar de ação médica do serviço requerente que se dirige aos SF para o levantamento dessa medicação.

Já os pedidos urgentes, tal como o nome indica, têm urgência na sua resposta e podem dever-se a um fluxo inesperado de doentes que levou a uma rutura inesperada de *stock*. Neste caso, o auxiliar de ação médica do serviço requerente pode dirigir-se aos SF ou o medicamento pode ser enviado ao serviço em cápsulas por um circuito de vácuo, tendo apenas algumas exceções de medicamentos que não mantenham a estabilidade nestas condições (por exemplo, carboximaltose férrica).

4.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

Por forma a aumentar a segurança no circuito do medicamento, aprimorar o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir o risco de interações, racionalizar a medicação, gerindo os custos de maneira mais proveitosa, reduzindo os desperdícios e garantindo mais tempo aos enfermeiros para se dedicarem aos cuidados dos doentes, foi implementado o sistema de DIDDU¹.

Assim, esta distribuição é focada no doente e garante a distribuição de medicação diariamente (existindo horas de saída da medicação dos SF, distintas para cada serviço) de uma forma individualizada para cada doente.

Nem todos os serviços dispõem deste tipo de distribuição, já que não seria viável (por exemplo, é impossível garantir DDDU nas urgências pela rotatividade dos doentes que lá se encontram), mas um grande número de serviços tem a DDDU implementada, nomeadamente na unidade de acidente vascular cerebral, cardiologia, cirurgia, internamentos por COVID-19, medicina A e B, obstetrícia e ginecologia, ortopedia, pneumologia, psiquiatria, unidade de cuidados intensivos polivalente e unidades de cuidados intensivos para doentes com COVID-19.

O primeiro passo para a DDDU é a prescrição médica, acedida pelos farmacêuticos dos SF através do programa GHAF. A prescrição é então validada pelo farmacêutico responsável pelo serviço em causa.

Para a validação da prescrição, o farmacêutico pode consultar o Modulab, um *software* informático que garante ao farmacêutico acesso a análises bioquímicas, incluindo a consulta de concentrações séricas de fármacos, e pode ainda consultar o SClinico, outro programa informático que permite aceder ao processo clínico completo do doente, tendo acesso a diagnósticos, antecedentes, resultados da monitorização da dor, alguns parâmetros como os valores de pressão arterial, entre outros. Dispor desta informação, associada aos conhecimentos técnico-científicos que podem ser complementados com bibliografia adequada, permite ao farmacêutico compreender o motivo da prescrição ou de alterações à prescrição anterior, por forma a conseguir validar a prescrição. Em caso de alguma dúvida, interação ou incongruência, o farmacêutico pode e deve contactar o médico por forma a esclarecer a situação e retificar, ou não, a prescrição em questão.

Produtos de grande volume (não podem ir em DDDU devido ao seu tamanho), produtos de frio (não podem ir em DDDU pois não se consegue garantir as condições de armazenamento requeridas) e pomadas/cremes/xaropes (não seguem por DDDU pois não se consegue dispensar apenas a quantidade de pomada/creme/xarope necessária, já que é bastante variável, sendo enviada toda a embalagem para o serviço) não podem sair dos SF por este tipo de distribuição, pelas suas particularidades, no entanto, aparecem no sistema como prescritos, assim como os produtos direcionados para a nutrição do doente, pois podem influenciar a decisão do farmacêutico acerca da validação da prescrição – podem existir interações ou incompatibilidades.

No GHAF, os doentes com a medicação por DDDU validada aparecem a cor azul, enquanto os que aparecem a verde podem ter algum lembrete (por exemplo, término de uma antibioterapia em 24 ou 48 horas), doentes com cor laranja encontram-se com prescrições por validar e doentes a vermelho têm prescrições por validar, com alterações, introduções ou cessações de terapêuticas que foram consideradas pelo médico como

urgentes. Além disto, o sistema também permite associar símbolos à ficha de cada doente (um símbolo com um aviso dos SF, um símbolo com avisos internos para partilha de informação dentro dos SF, um símbolo que informa que o utente está a ser acompanhado por uma nutricionista, entre outros).

Se o farmacêutico considera a prescrição plausível e adequada para o doente, pode proceder à sua validação, sendo a próxima etapa o processamento parcial/individual que é realizado cerca de 30 minutos a uma hora antes da hora prevista para a medicação sair dos SF. Este processamento parcial/individual é o que transmite a informação da validação da prescrição aos técnicos, para que estes preparem a medicação. É um processo com um valor essencialmente contabilístico, já que envolve dar saída da medicação do *stock* dos SF e debitar o custo associado na cama do doente. Os processamentos podem tomar duas formas – com e sem revertência. Um processamento sem revertência dá-se, por exemplo, quando a medicação foi suspensa, mas esta ainda se encontra no serviço, não tendo retornado aos SF. Um processamento com revertência envolve a devolução da medicação aos SF, encontrando-se a medicação já nos SF, permitindo assim reverter a saída da medicação dos SF.

Terminado o processamento, os técnicos realizam a preparação da medicação. O último passo da DIDDU realizada nos SF trata-se da dupla verificação da medicação já preparada, realizada por um farmacêutico e um técnico, retificando pela prescrição original. A verificação é feita pela prescrição original para que, caso tenha ocorrido algum erro durante a validação da prescrição, este seja detetado nesse momento e possa ser corrigido.

Além das etapas anteriormente descritas, existe ainda um processamento geral realizado antes das 9h onde é enviado para os técnicos a medicação a preparar nesse dia tendo em conta o que está registado no sistema até então. Ao longo do dia, conforme vão surgindo alterações nas prescrições dos doentes do hospital, vai se dando o processo anteriormente descrito, com sucessivos processamentos parciais que alteram o processamento geral.

4.5. *Stocks* avançados dos SF

Dois serviços do HSM dispõem ainda de outra estratégia de distribuição. O serviço de medicina B e de pneumologia têm um *stock* avançado do armazém dos SF. Desta forma, existe uma extensão do armazém dos SF deslocado até esses serviços. Os medicamentos e produtos de saúde existentes nessas localizações fazem parte do *stock* dos SF, e não do

serviço onde estão, e só saem do *stock* quando são administrados aos doentes ou consumidos.

4.6. Distribuição a Doentes em Ambulatório

Antes de abordar a distribuição de medicamentos e produtos de saúde em regime de ambulatório, é importante compreender que tipo de doentes são os abrangidos nesta distribuição. Os doentes em ambulatório são doentes que podem cumprir a sua terapêutica sozinhos ou com o seu cuidador, sem necessidade que a administração dos seus fármacos decorra dentro das infraestruturas hospitalares.

A distribuição em ambulatório surge por se tratarem, na sua maioria, de fármacos que requerem um controlo e vigilância mais apertados por poderem provocar efeitos adversos graves (em comparação com os dispensados em farmácia comunitária), por serem totalmente participados se forem dispensados pelos SF ou ainda para garantir a adesão à terapêutica por parte doente. Este regime permite uma redução de custos associados a um internamento que se torna desnecessário, diminui o risco de infeções nosocomiais e dá a possibilidade ao doente de realizar a sua terapêutica num ambiente mais confortável e familiar¹.

A distribuição em regime de ambulatório tem uma divisão inteiramente dedicada a este serviço, equipada com um computador com o GHAF, frigoríficos e armários para a conservação e armazenamento dos medicamentos inerentes a esta distribuição e ainda armários para arquivo de toda a informação burocrática associada ao serviço.

Também aqui a prescrição chega ao farmacêutico hospitalar pelo GHAF, estando associada ao processo clínico interno do doente e a todos os dados do doente que possam ser relevantes para a prestação do melhor cuidado possível. O doente dirige-se aos SF para requerer a sua medicação e, caso seja a sua primeira vez, o farmacêutico entrega-lhe um cartão (como o apresentado no anexo 16) onde é escrito o nome do doente, o médico que o acompanha, o tipo de consulta a que vai, o número do processo interno e o número do cartão de cidadão. Este cartão deve acompanhar o doente sempre que este venha requerer mais medicação, já que é neste cartão que serão anotadas todas as dispensas (que medicamento foi dispensado, em que data, em que quantidade e por quem). Além disto, numa primeira dispensa, o doente precisa de assinar um termo de responsabilidade, onde se compromete a utilizar corretamente os medicamentos, tal como lhe foi indicado, e ainda a transportá-los e armazená-los nas condições indicadas pelo farmacêutico (por exemplo, em bolsas de frio e posteriormente no frigorífico, se assim for necessário).

Após processar informaticamente a dispensa do medicamento, realizar a validação da prescrição e preencher o cartão do utente, o farmacêutico deve entregar o medicamento ao utente e reforçar como fazer o bom uso do medicamento, promover a adesão à terapêutica e esclarecer quaisquer dúvidas que o doente possa ter. Nas vindas seguintes, o farmacêutico deve procurar perceber se o tratamento está a progredir como seria de esperar, se é de reportar algum efeito adverso ou interação com outros medicamentos ou alimentos e se o doente está a administrar corretamente a medicação. Neste processo de entrega e receção de informação, é importante que o farmacêutico tenha a capacidade de adequar o seu discurso ao doente, tendo em consideração a sua faixa etária, a sua literacia em saúde e outros fatores que possam ter impacto na perceção da informação dada pelo farmacêutico ou por outros profissionais de saúde. Foi-me possível assistir a algumas dispensas de medicamentos a doentes, junto da farmacêutica responsável, onde muitos desses medicamentos tinham condições de armazenamento especiais (necessidade de frio) e em que essa era uma das informações a transmitir e a garantir que os doentes a compreendiam e a realizavam adequadamente.

A maioria dos medicamentos dispensados neste serviço são medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar, alguns deles tendo legislações próprias associadas. No entanto, também podem ser dispensados medicamentos passíveis de serem dispensados nas farmácias comunitárias, em caso de situações excecionais que possam comprometer o normal acesso aos medicamentos (não existir farmácia comunitária particular na localidade, situações de urgência individual ou coletiva em que não estejam disponíveis os medicamentos necessários no mercado local, sendo necessário prova da sua inexistência confirmada por carimbo da farmácia comunitária, entre outras situações previstas no Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro¹⁰) ou ainda, em situações de atendimento em urgência, em que é clinicamente justificável que o doente tenha acesso imediato ao medicamento, tal como afirma o Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro¹¹. Segundo o Manual da Farmácia Hospitalar, nestas dispensas de medicamentos de dispensa não exclusiva hospitalar, os SF devem cobrar aos doentes o preço de custo dos medicamentos.

Como referido no parágrafo anterior, alguns dos medicamentos dispensados em regime de ambulatório estão ao abrigo de legislação específica. Durante o meu estágio pude ter contacto com alguns dos medicamentos que se encontram legislados pela Portaria n.º 48/2016, de 22 de março¹², alterada pela Portaria n.º 198/2016, de 20 de julho e posteriormente pela Portaria n.º 282/2017, de 25 de setembro, que determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em

placas beneficiam de um regime excecional de comparticipação. Nesta portaria são definidos quais os fármacos que se encontram abrangidos (Abatacept, Adalimumab, Anacinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Ustecinumab, Secucinumab e Ixecizumab) e é definido ainda que os SF devem fazer um registo mínimo. Durante o meu estágio pude observar e ajudar na realização deste registo mínimo. Este registo, definido no Anexo II da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março¹², deve ser reportado mensalmente ao Infarmed e deve incluir os seguintes dados:

- Data de dispensa;
- Número de processo do utente;
- Iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente;
- Género;
- Data de nascimento;
- Diagnóstico;
- Data de diagnóstico;
- Data de início de terapêutica atual;
- Terapêutica prescrita;
- Quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração, posologia);
- Local de prescrição (próprio hospital ou outro local);
- Ocorrência de reações adversas notificável ao sistema nacional de farmacovigilância (relativa a este doente);
- Data de notificação;
- Data do fim da terapêutica.

Para proteger a privacidade dos utentes, os dados seguem em formato codificado. A título de exemplo, uma linha de dados hipotética tem este aspeto: 22/04/21, 123456, MSG, F, 22/04/98, PP, 02/04/21, 22/04/21, Sim, 2, 123, 123. Além deste registo, o SF do HSM faz ainda um registo interno, preenchendo o formulário que se encontra no anexo 17.

No caso de doentes vindos de instituições privadas, a sua prescrição não aparece no GHAF e é entregue pelo doente em papel. O processo é em todo semelhante, com as particularidades de ser necessário pedir ao doente que assine no verso da receita e escreva quantas unidades de medicamento lhe foram dispensadas, para comprovar a dispensa, assim como também é necessário preencher um formulário de “movimentos de produtos farmacêuticos para o exterior”, disponível no anexo 18, para ser entregue no serviço de contabilidade do HSM, para que seja possível justificar monetariamente o valor desses medicamentos.

Também faz parte da distribuição a doentes em ambulatório a distribuição de medicamentos para o serviço de psiquiatria em regime de entrega ao domicílio. Esta medicação é dispensada com uma semana de antecedência ficando preparada até que os enfermeiros possam levá-la a casa dos doentes aos quais esta medicação foi prescrita. Como se tratam de medicamentos para doenças do foro psiquiátrico, muitos destes são estupefacientes e psicotrópicos, requerendo os cuidados discutidos no tópico seguinte sobre medicamentos sujeitos a controlo especial, mas também neurolépticos de ação prolongada. Os medicamentos estipulados para este serviço no momento do meu estágio eram os constantes na lista disponível no anexo 19.

O *stock* dos medicamentos referentes a esta distribuição é verificado uma vez por mês.

4.7. Medicamentos sujeitos a controlo especial

Devido às suas características especiais, medicamentos inseridos na categoria de estupefacientes e psicotrópicos, assim como os hemoderivados, requerem um circuito especial de distribuição, distinto do utilizado pelos restantes medicamentos.

A prescrição destes fármacos é passível de ser consultada na secção de DIDDU do GHAF, mas não é possível dar saída informática desses medicamentos nesse tipo de circuito.

Os circuitos dos medicamentos sujeitos a controlo especial carecem de uma secção do GHAF distinta, mediante autorização do INFARMED, I.P. para tal, e/ou anexos ou ingressos que acompanhem a sua requisição, distribuição e administração.

4.7.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Os fármacos estupefacientes e psicotrópicos carecem de um circuito especial de distribuição graças ao potencial de abuso inerente a estes grupos de fármacos. Assim, tal como a sua aquisição requer a utilização do Anexo VII, referido anteriormente, também a sua requisição através da prescrição médica requer a utilização de um formulário específico, o Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, disponível no anexo 20⁵.

Quando a requisição deste tipo de fármacos chega ao SF, através do enfermeiro chefe do serviço requerente, a farmacêutica responsável por esta área valida a requisição em causa e preenche o Anexo X.

O Anexo X é constituído por duas folhas autocopiativas (uma original e uma cópia) onde a farmacêutica responsável anota o número do anexo, o serviço requerente, a DCI, a forma farmacêutica, a dosagem e a quantidade dispensada, assinando e datando no espaço adequado para o efeito. Neste anexo são registados todos os movimentos entre os

serviços e os SF, assim como todos os profissionais que tiveram contacto com estes fármacos (Diretor do serviço requerente ou substituto legal, Diretor dos SF ou substituto legal, quem entregou, quem recebeu e o enfermeiro que realiza a administração). Cada anexo diz respeito apenas a um fármaco (uma substância ativa de uma determinada dosagem), podendo ser dispensadas um máximo de 10 unidades (comprimidos, cápsulas, ampolas, entre outras).

Com o Anexo X completo, a farmacêutica responsável dirige-se ao cofre ou ao armário com fechadura onde se encontram este tipo de fármacos e coloca o Anexo X e as unidades desse fármaco dentro de um saco transparente, separando cada saco por serviço.

De seguida, os enfermeiros do serviço requerente dirigem-se aos SF para que lhes seja entregue a medicação e verificam a medicação dispensada e o Anexo X, assinando e datando no local apropriado, deixando a cópia do Anexo X nos SF e levando o original consigo para os serviços clínicos para terminar o seu preenchimento. Quando o registo da administração do fármaco tiver sido realizado, o enfermeiro devolve o original do Anexo X aos SF.

A farmacêutica responsável por esta área tem também como obrigação manter os registos dos movimentos e dos *stocks* destes fármacos num documento em formato Excel, ordenando os registos pelo número atribuído ao Anexo X correspondente.

Todas as semanas é feita uma verificação dos níveis de *stock*, verificando assim a concordância entre a contagem real e a contagem informática, tanto no Excel como no GHAF. Para facilitar este processo, são utilizadas as tabelas disponíveis no anexo 21. A cada 3 meses, é enviada a informação registada na tabela de Excel (data do movimento do fármaco, ano, serviço requerente, número do Anexo X, substância ativa, dosagem e *stock* atual) para o INFARMED, I.P..

Durante o meu estágio tive a oportunidade de ajudar tanto nas contagens e verificações de *stock*, como no registo no documento Excel, acompanhando e ajudando na dispensa de vários fármacos sujeitos a este tipo de circuito especial.

4.7.2. Hemoderivados

Medicamentos hemoderivados são medicamentos que derivam do plasma humano, sendo alguns exemplos os fatores de coagulação, albumina humana, imunoglobulinas, entre outros. Dada a sua origem, este tipo de medicamentos requer um controlo, registo e circuito de distribuição mais apertados por forma a evitar potenciais erros e para

minimizar ao máximo o risco de transmissão de doenças infecciosas que possam ser transmitidas através do sangue.

Em Portugal, todo o processo de requisição, distribuição e posterior administração destes medicamentos está legislado no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro¹³.

Nalguns serviços clínicos do HSM, a prescrição de hemoderivados pode ser feita de modo totalmente eletrónico, através do GHAF. No entanto, hemoderivados prescritos para os Centros de Saúde, bloco operatório ou bloco de obstetrícia requerem um impresso específico para a requisição destes medicamentos, disponível no anexo 22. Este impresso é constituído por duas folhas, uma referente à “Viafarmácia” e outra referente à “Viaserviço”.

Para que um medicamento hemoderivado seja prescrito com recurso a este impresso, o médico prescritor tem de preencher o Quadro A e B da “Viafarmácia” onde se identifica a si e ao doente, assim como a justificação clínica e posologia prescrita. Após preenchimento destes campos, o impresso segue para os SF onde o farmacêutico valida a prescrição e, de seguida, preenche o Quadro C da “Viafarmácia” com as informações relativas ao medicamento hemoderivado que será dispensado para o serviço. Neste campo são preenchidas informações detalhadas do hemoderivado prescrito, nomeadamente o tipo de hemoderivado e a dose, a quantidade, lote, o laboratório de origem e o número de certificado emitido pelo INFARMED, I.P. que autoriza a utilização daquele hemoderivado concreto (Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano)¹⁴. A “Viafarmácia” é arquivada nos SF.

Todos os dados referentes aos medicamentos hemoderivados devem ser guardados por um período de 30 anos, para garantir a rastreabilidade em caso de necessidade, como por exemplo, em caso do aparecimento de alguma doença infecciosa que se suspeite estar associada à administração de um medicamento hemoderivado¹⁵.

Realizada a validação do hemoderivado e já com os Quadros A, B e C preenchidos, o farmacêutico realiza o processamento e validação da prescrição informaticamente, imprimindo etiquetas que são coladas em cada embalagem do hemoderivado que seguirá para o serviço requisitante. O farmacêutico retira o hemoderivado em questão do armazém e coloca-lhe a etiqueta previamente impressa onde são identificadas as condições de conservação, o doente e o serviço requerente.

Os medicamentos hemoderivados seguem para o serviço requerente acompanhados da “Viaserviço”. Esta via corresponde ao Quadro D, preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração do hemoderivado e é posteriormente arquivada no processo clínico do doente.

Se os medicamentos hemoderivados que saíram dos SF não forem administrados num prazo máximo de 24 horas e tendo em conta as condições de conservação, estes devem ser obrigatoriamente devolvidos aos SF.

Durante o meu estágio foi-me possível acompanhar o processo de distribuição de alguns medicamentos hemoderivados, tendo sido possível ter a perceção da exigência e do cuidado que é posto no processamento destes medicamentos.

4.8. Distribuição para Cuidados Primários

Os SF do HSM têm ainda uma tarefa acrescida por fazerem parte de uma Unidade Local de Saúde. Cabe ao HSM fornecer os medicamentos e produtos de saúde necessários aos Centros de Saúde pertencentes à Unidade Local de Saúde da Guarda.

Os Centros de Saúde da Unidade Local de Saúde da Guarda têm *stocks* nivelados dos seus produtos e medicamentos, tal como acontece com a maioria dos serviços internos do HSM. Uma vez a cada mês, os enfermeiros dos vários Centros de Saúde verificam os níveis de *stock* e enviam um *email* com essa informação para os SF do HSM. O farmacêutico responsável por essa área verifica qual a quantidade de medicamentos e produtos de saúde necessária para repor os níveis de *stock* e processa o pedido no GHAF para este ser preparado para os Centros de Saúde. Apesar de existir esta verificação mensal de *stock*, em caso de necessidade, podem ser feitos pedidos extra-perfil em caso de rutura de *stock* por completo, sendo enviada uma quantidade do produto em falta que garanta *stock* até à distribuição do mês seguinte.

A medicação e os produtos de saúde são preparados por técnicos de farmácia e é feita uma dupla verificação por um técnico e um farmacêutico antes da encomenda seguir para os Centros de Saúde.

Os produtos distribuídos pelo HSM aos vários Centros de Saúde são produtos relativos ao planeamento familiar (preservativos, anticoncepcionais como pílulas, anéis vaginais, dispositivos intrauterinos e sistemas intrauterinos, entre outros), material de penso variado e ainda vacinas que estejam incluídas no Programa Nacional de Vacinação, que sofreu algumas alterações no ano de 2020, nomeadamente, a inclusão de todas as crianças aos 2, 4 e 12 meses de idade na vacinação contra a doença invasiva provocada

por *Neisseria meningitidis* do grupo B e ainda a inclusão no sexo masculino, aos 10 anos de idade, na vacinação contra infeções pelo vírus do Papiloma humano¹⁶. Nos Centros de Saúde que não pertencem a nenhuma Unidade Local de Saúde, a distribuição destas vacinas cabe à Administração Regional de Saúde respetiva. Pode dar-se o caso de serem feitos pedidos de vacinas urgentes isolados pelos Centros de Saúde, por exemplo, referentes a exposições ocupacionais (prescritos por médicos da Medicina no Trabalho). A sua distribuição é igualmente processada pelos SF, de forma semelhante ao descrito anteriormente, com a particularidade de, neste caso, se atribuir o processo ao nome do utente para a qual foi prescrita a vacina. Todas as vacinas existentes nos SF do HSM requerem refrigeração para a garantia da sua estabilidade. Assim, o seu transporte tem de ter em conta esta particularidade e ser adaptado para o efeito. São preparadas caixas de esferovite equipadas com acumuladores de frio (previamente congelados) que são recolhidas pelos enfermeiros dos vários Centros de Saúde. As caixas, além dos acumuladores de frio e das vacinas, têm no seu interior placas de um material semelhante a tecido, com origem plástica, que serve de proteção ao amortecerem o impacto que pode ocorrer durante o transporte, entre as vacinas e os acumuladores. É ainda programada uma sonda, através do sistema informático EasyLog, que monitoriza a temperatura ao longo do tempo, por forma a verificar no final do transporte que durante todo o processo de distribuição, as vacinas foram transportadas entre 2 a 8 °C¹. Como os acumuladores de frio são congelados a temperaturas negativas, estão demasiado frios para serem utilizados assim que estes são retirados do congelador. Deste modo, os acumuladores e a sonda são colocados nas caixas de transporte na véspera do dia destinado à distribuição das vacinas, para que a sua temperatura atinja a pretendida.

Durante o meu estágio, a população geral estava a ser vacinada para a COVID-19 (algo previamente abordado no tópico dedicado à COVID-19) sendo a sua distribuição também responsabilidade dos SF do HSM. A particularidade destas vacinas passa pela sua rastreabilidade, ao serem acompanhadas por uma guia de transporte onde é colocado o lote, a quantidade e a assinatura do farmacêutico, e pelas suas exigentes condições de conservação e prazos de validade variáveis consoante a temperatura a que se encontram.

5. Produção e Controlo

5.1. Preparação de Nutrição Parentérica

A nutrição parentérica é um dos componentes essenciais, além dos medicamentos, que os SF têm de garantir que não falte no hospital. Aquando da sua aquisição, as bolsas de nutrição não se encontram prontas a utilizar, sendo necessário reconstituí-las ou até

aditivá-las com vitaminas, eletrólitos ou oligoelementos. A reconstituição e aditivação destas bolsas segue determinadas regras e ordem estipuladas.

Idealmente, para garantir a sua esterilidade, estas bolsas deveriam ser preparadas nos SF com recurso a uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal. Como tal não é possível, uma vez que os SF do HSM apenas dispõem de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical que está destinada à reconstituição de fármacos citotóxicos, esta preparação é feita nas enfermarias. Deste modo, como o acesso aos serviços fora dos SF estava condicionado pela pandemia, não me foi possível realizar, nem observar a preparação de nenhuma destas bolsas.

É importante realçar que os SF do HSM têm o intuito de adquirir uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal para que este tipo de preparações seja preparado com um maior rigor, qualidade e segurança.

5.2. Reconstituição de Fármacos citotóxicos

Os fármacos citotóxicos são necessários diariamente no HSM e requerem cuidados extremos tanto no seu aprovisionamento, como na sua manipulação. No HSM as patologias oncológicas mais prevalentes e que, por isso, requerem uma maior preparação de medicação nos SF são patologias do foro digestivo, do pulmão, bexiga e próstata. Pelas características destes fármacos, as tarefas relacionadas com os mesmos não devem ser designadas a grávidas, mulheres a amamentar e profissionais que pretendam ter filhos num período de tempo próximo¹⁷.

Estes fármacos são armazenados na divisão dos SF dedicada a esta área. Esta divisão dispõe de uma zona inicial onde se encontram os armários para o armazenamento da medicação e restantes produtos de saúde, uma zona de arquivo para armazenamento da documentação e protocolos desta área, uma secretária com computador e impressora para processamento e validação das prescrições deste serviço, uma sala para troca de vestuário e uma antecâmara que precede à sala limpa, esta última com pressão negativa, onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar vertical da classe II, tipo B.

A câmara de fluxo de ar laminar vertical é essencial à reconstituição dos fármacos citotóxicos, já que permite garantir a esterilidade da preparação, protegendo o operador e o ambiente de quaisquer contaminações. Para garantir a esterilidade dentro da câmara e a segurança do operador e do ambiente, estas estão equipadas com filtros *High-Efficiency Particulate Air*, responsáveis pela filtração do ar que entra dentro da câmara, assim como do ar que sai.

A preparação destes fármacos tem início com a prescrição médica. Não podem faltar na prescrição dados para identificação do doente como o seu nome, idade e o número do seu processo no hospital, dados do doente necessários para avaliação do seu regime terapêutico (peso, altura e área de superfície corporal), o diagnóstico e o consequente protocolo de terapia que este vai seguir e em que fase do tratamento se encontra (dia e número do ciclo). Os protocolos estão disponíveis para os clínicos no GHAF e são escolhidos por patologia e considerando características do doente em causa (alergias, efeitos adversos expectáveis, entre outros). Estes protocolos não definem apenas quais os fármacos citotóxicos, mas sim todo o esquema terapêutico, incluindo terapêutica de suporte. Se o clínico considerar que nenhum dos protocolos se adequa, pode entrar em contacto com o farmacêutico para que um novo protocolo seja inserido no GHAF. Em qualquer fase do tratamento, o médico pode alterar o protocolo, por exemplo, suspender um medicamento que tenha causado alguma reação alérgica ou efeito adverso.

Após a prescrição, cabe ao farmacêutico validar a mesma assim que o enfermeiro do serviço informar no sistema que é o momento oportuno para a preparação da medicação. Terminada a validação da prescrição, a farmacêutica responsável imprime, a partir do GHAF, uma lista com todos os medicamentos e produtos necessários à preparação de todos os citotóxicos necessários para esse dia, para verificar o que é necessário preparar e introduzir no *transfer* que conecta a sala geral deste serviço com a sala limpa, após a desinfeção deste *transfer* com álcool a 70°. Todos os materiais que entram em contacto com o fármaco têm o seu lote registado no GHAF, tal como os fármacos citotóxicos que só têm a sua saída do sistema aprovada se o seu lote for designado.

É neste momento que também são impressas duas etiquetas relativas ao medicamento a reconstituir. Uma é colocada na bolsa do fármaco que é posteriormente envolvida em papel de alumínio, sendo colada a segunda etiqueta no exterior do papel de alumínio. As etiquetas são extremamente completas e apresentam o nome e DCI do fármaco, o protocolo que o doente está a seguir, a dosagem, a solução de diluição e o respetivo volume, o volume final da preparação, se se trata de uma administração em dose única ou em perfusão contínua, a duração e velocidade da perfusão, a via de administração, as condições de conservação, a estabilidade da preparação, a hora a que esta foi preparada, o número e dia do ciclo e o nome do doente. Um exemplo destas etiquetas pode ser encontrado no anexo 23.

Para a preparação destes fármacos, realizada diariamente, estão designados um farmacêutico e um técnico de farmácia. O técnico de farmácia realiza toda a reconstituição dos fármacos citotóxicos e da restante medicação de suporte, enquanto o

farmacêutico verifica se todo o processo de preparação e reconstituição está a decorrer como definido.

Para entrar na sala limpa, tanto o farmacêutico como o técnico devem estar devidamente equipados. Roupa e acessórios devem ser guardados nos cacifos próprios para o efeito e devem ser vestidos *scrubs* descartáveis antes da entrada na antecâmara. Na antecâmara são terminados os preparativos em termos de equipamento do operador (técnico de farmácia) e do supervisor (farmacêutico). Ambos colocam touca, bata, máscara, podendo ser P2 ou P3 apta para a filtração de partículas sólidas e líquidas, proteções para o calçado e ainda dois pares de luvas (sendo o segundo a colocar, luvas estéreis).

Após a entrada do farmacêutico e do técnico de farmácia, assim como de todos os fármacos, produtos e materiais necessários à reconstituição dos fármacos citotóxicos estarem dentro da sala limpa, o operador limpa a câmara de fluxo de ar laminar vertical da zona mais limpa para a zona mais suja e, posteriormente, coloca o segundo par de luvas dentro da câmara. Enquanto isso, o farmacêutico está encarregue de desinfetar novamente qualquer fármaco, material ou produto que entre na câmara com álcool esterilizado.

A preparação destes fármacos tem como particularidade a utilização de conexões do tipo *spikes* e *luer-lock* aquando da utilização de seringas e outros materiais para a transferência do fármaco entre recipientes. Estas conexões têm características distintas. Existem dois tipos de *spikes*, um deles adequado para citotóxicos pois tem dois filtros na sua constituição impedindo a entrada de microrganismos e contaminantes na formulação, assim como impedindo também a saída de aerossóis. Existe um outro tipo de *spikes* que não são adequados a estes fármacos uma vez que apenas têm um filtro que impede a entrada de contaminantes e microrganismos, ficando estes reservados para a manipulação de compostos com risco reduzido ou nulo para o operador (como por exemplo, soro). Os *spikes* têm ainda a capacidade de compensar as pressões no interior e no exterior do frasco do citotóxico através de um orifício que permite a entrada de ar após passagem por um filtro. O sistema *luer-lock* garante uma maior segurança durante a manipulação, ainda assim é aconselhável colocar compressas esterilizadas por baixo e ao agarrar nestes sistemas durante a manipulação dos mesmos. Todo o processo de manipulação é verificado pelo farmacêutico no decorrer da preparação dos fármacos.

Terminada a preparação dos citotóxicos, o farmacêutico retira-os da câmara de fluxo de ar laminar vertical, procede à dupla rotulagem e à cobertura com papel de alumínio entre as etiquetas dos rótulos, como descrito anteriormente. As preparações são separadas em sacos de plástico por cada doente e colocadas numa mala térmica onde seguirão para o

serviço de Hospital de Dia de Oncologia. De seguida, as malas com os fármacos preparados, assim como os restantes materiais a retirar da sala limpa, são colocados no *transfer* para serem recolhidos posteriormente. A câmara de fluxo de ar laminar vertical é limpa novamente, seguindo as mesmas regras. Os resíduos produzidos dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical são colocados num contentor rígido amarelo que se encontra dentro da câmara que, no fim de fechado, é descartado para sacos de lixo vermelhos que são posteriormente incinerados.

Já no espaço inicial da área dos SF dedicada à reconstituição de fármacos citotóxicos, se todas as preparações tiverem sido corretamente preparadas, conforme foram requeridas na prescrição, o farmacêutico liberta as preparações informaticamente para que estas possam ser levadas para o Hospital de Dia de Oncologia.

Diariamente, além da limpeza da câmara de fluxo de ar laminar vertical, também é feita a limpeza do chão, superfícies, cadeiras, *transfer*, carros de material e lavatório e na última quinta ou sexta-feira de cada mês são limpos os tetos e as paredes.

Para garantir que as limpezas e as medidas aplicadas surtem o efeito desejado, semanalmente é feito um controlo microbiológico com recurso a placas com meio de cultura (gelose de sangue) que são deixadas abertas por um período máximo de 4 horas em locais estratégicos e determinados da sala limpa, inclusive dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical e com placas semeadas com zaragatoa, que foram passadas nos tabuleiros inferior e superior da câmara, nas suas paredes, no *transfer*, na cadeira, carro de apoio e bancada. Posteriormente é feita a análise destas placas pelo laboratório de Microbiologia do HSM e são emitidos os resultados.

Para segurança dos operadores e supervisores, é feito ainda o registo do tempo de exposição a fármacos citotóxicos. É assim registado, a cada conjunto de preparações diárias, quem foram os profissionais designados (técnico de farmácia e farmacêutico), a hora de início e de fim da manipulação, o tempo total de exposição e o número de preparações realizadas nesse dia.

Mesmo com todos os cuidados, pode acontecer algum derrame e estas situações são previstas no Manual de Preparação de Citotóxicos do Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos¹⁷. Assim é essencial a existência de um *kit* de derrames que permite que o derrame seja controlado e limpo de forma adequada, garantindo a máxima segurança tanto para quem faz a limpeza do derrame como para quem usufruirá do espaço posteriormente. Assim, existe um *kit* de derrames no Hospital de Dia de Oncologia e outro na área reservada a estes fármacos dos SF.

Pude acompanhar a reconstituição de citotóxicos num dos dias do meu período de estágio, coincidindo inclusive com o dia em que foi realizado um controlo microbiológico, tendo tido a oportunidade de acompanhar o processo desde a validação farmacêutica da prescrição até ao auxílio na reconstituição dos fármacos através da disponibilização do material necessário dentro da sala limpa ao técnico que manipulava os fármacos.

5.3. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

Por vezes torna-se necessário adaptar medicamentos adquiridos industrialmente a populações especiais, como por exemplo, à pediatria. Assim, a preparação de medicamentos manipulados preenche estas lacunas e garante o suprimento das necessidades de doentes com características especiais.

Esta área está à responsabilidade do farmacêutico hospitalar e deve ter por base as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”, aprovadas e disponíveis em anexo na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho¹⁸.

Esta área dispõe de uma divisão dos SF dedicada à mesma, onde se encontram os materiais e equipamentos necessários e onde se encontram também armazenadas as matérias-primas utilizadas na preparação destes medicamentos manipulados. Estas matérias-primas também são da responsabilidade do farmacêutico hospitalar, que deve verificar que estas se fazem acompanhar de um boletim de análise que respeita a monografia respetiva e que estas foram adquiridas em fornecedores autorizados pelo INFARMED, I.P. (ou, se não foi o caso, que estas tenham sido sujeitas a análises por um laboratório idóneo que emite o boletim de análise respetivo)¹⁸. À chegada, deve ainda ser confirmado que a matéria-prima corresponde à que foi encomendada e que foi cumprido o rigor na integridade, condições de higiene e conservação¹⁸.

O processo começa com a prescrição médica, onde deve vir claramente identificado o utente, o fármaco (forma farmacêutica, princípio ativo, dose, frequência e duração do tratamento), assim como a identificação do médico prescriptor. De seguida, o utente entrega essa prescrição na farmácia, agendando com o farmacêutico hospitalar quando poderá levantar o medicamento manipulado. A prescrição médica original é guardada nos SF enquanto uma cópia é dada ao utente. Esta cópia deve ser trazida aquando do levantamento do manipulado, para comprovar a sua requisição pelo utente. Sempre que é requerida uma alteração de dosagem, deve ser enviada uma nova prescrição.

Com a prescrição médica já nos SF, o farmacêutico hospitalar realiza a validação da prescrição e, em caso de qualquer dúvida, deve contactar o médico prescriptor. Terminada

a validação, a preparação do medicamento manipulado começa com a atribuição do número de lote, constituído por uma letra e seis números correspondentes à ordem e data em que o manipulado foi feito (por exemplo, o primeiro manipulado do dia 1 de julho de 2021 terá como número de lote A010721, enquanto o segundo do mesmo dia terá o número de lote B010721). Regista-se a realização do manipulado num formulário apropriado e começa-se o preenchimento da ficha de preparação respetiva, anotando a data de preparação, o lote do medicamento manipulado, informações relativas ao utente (nome do utente e serviço clínico), informações relativas às matérias-primas utilizadas (lote, validade, laboratório fornecedor e quantidades pesadas/utilizadas) e onde é colado um exemplar do rótulo igual ao que é colado na embalagem do medicamento manipulado. Na ficha de prescrição existem espaços dedicados à assinatura do farmacêutico operador à medida que as etapas da preparação são cumpridas e, por último, um espaço para a assinatura do farmacêutico supervisor que deve aprovar ou não a preparação do manipulado, confirmando todos os passos e as características organoléticas do manipulado preparado.

Tal como definido na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho¹⁸, toda a documentação relacionada deve ser armazenada nos SF durante um prazo mínimo de três anos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar a preparação de uma solução oral de Furosemida 2 mg/mL, xarope comum, suspensão para bochechos de Nistatina Composta e uma suspensão oral de nitrofurantoína 5 mg/mL. As fichas de preparação destes medicamentos manipulados encontram-se no anexo 24.

5.4. Reembalagem

Como nem todos os medicamentos se encontram prontos para serem dispensados em DIDDU da maneira em que são embalados pelo laboratório, os SF necessitam de os preparar para este modo de distribuição. Assim, o processo de reembalagem e reetiquetagem dos medicamentos em unidose deve procurar garantir a segurança e qualidade do medicamento¹. A reetiquetagem limita-se aos medicamentos que não estejam adaptados à DIDDU, ou seja, que não tem a informação de DCI, lote e validade de forma individualizada, enquanto a reembalagem é destinada a medicamentos que requeiram fracionamento ou medicamentos fornecidos pelo laboratório em embalagem multidose, como por exemplo, em frascos.

Os SF do HSM dispõem de uma divisão exclusivamente dedicada a estes procedimentos. Nesta divisão é possível encontrar um armário onde são colocados os medicamentos reembalados e reetiquetados e os medicamentos que ainda aguardam esse

processamento, em estantes distintas. Numa das bancadas é possível encontrar um computador acoplado ao aparelho *Auto-Print™ Unit Dose System* da *Medical Packaging, Inc.* que é utilizado para a realização da rotulagem. Este aparelho é desinfetado com uma solução alcoólica a 70° antes de iniciar o processo de reembalagem e sempre que se troque de medicamento a reembalar. O operador do aparelho terá de utilizar máscara, touca e luvas para diminuir ao mínimo possível o risco de contaminação dos medicamentos reembalados.

Nunca são reembalados medicamentos cujo consumo previsto seja além de 6 meses desde a data da reembalagem, uma vez que o prazo de validade máximo que se pode dar a medicamentos reembalados são 6 meses. Caso o medicamento a reembalar tenha validade inferior a 6 meses, é essa a validade que é colocada no rótulo individualizado. A data para o término da validade dos medicamentos é sempre o dia referente ao final do mês mais próximo (por exemplo, 22/04/2022 passa a 30/04/2022 e 2/04/2022 passa a 31/03/2022).

No rótulo quer dos medicamentos reembalados, quer apenas nos reetiquetados, é necessário contar com a presença da DCI, dosagem, forma farmacêutica, prazo de validade, lote de fabrico (proveniente do laboratório) e lote de reembalagem (atribuído nos SF). O lote de reembalagem é constituído por uma letra, atribuída sequencialmente, e um conjunto de seis números que constituem a data na qual o medicamento foi reembalado. Assim sendo, a título de exemplo, o primeiro medicamento reembalado no dia 28/03/21 terá como lote A280321, enquanto o segundo a ser reembalado terá como lote B280321.

As embalagens originais são guardadas durante o processo para que o farmacêutico responsável por este procedimento possa fazer a validação da reembalagem e reetiquetagem. Os lotes só seguem para a DDDU no fim do farmacêutico responsável fazer a sua validação.

Todo o processo, as informações dos medicamentos reembalados e a validação pelo farmacêutico responsável são registados num impresso próprio para o efeito.

6. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

A farmácia clínica foca a atividade do farmacêutico no doente e na melhoria dos cuidados farmacêuticos prestados, para que sejam prestados os melhores cuidados possíveis, reduzindo os riscos associados ao mínimo. O farmacêutico torna-se assim um elemento fundamental que deve acompanhar o doente diretamente, garantindo que tanto médicos

como enfermeiros se encontram esclarecidos e informados, estando disponível para quaisquer dúvidas ou esclarecimentos¹.

Este papel do farmacêutico tem um grande caráter científico e tem um igualmente grande impacto na qualidade dos serviços prestados no HSM. Apesar destas informações serem transmitidas por contacto telefónico graças à atual pandemia, estes esclarecimentos têm potencial para melhorar os resultados terapêuticos, diminuindo o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos.

7. Farmacovigilância e Gestão de Risco

O farmacêutico, tal como qualquer outro profissional de saúde, integra o Sistema Nacional de Farmacovigilância¹. Sendo o farmacêutico o especialista no medicamento, a sua responsabilidade pela correta utilização do medicamento é ainda maior, tendo um papel fundamental na notificação de reações adversas ou interações que advenham da toma de um determinado fármaco.

O conceito de “gestão de risco” procura atuar ainda antes da necessidade de notificar reações adversas e interações. Faz parte da missão do farmacêutico ter um papel ativo nesta gestão de risco, sendo responsável por “identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com os medicamentos”, tal como refere o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar⁷.

O farmacêutico deve assim fazer uma monitorização atenta dos doentes internados e dos doentes em ambulatório e, caso surja alguma reação adversa que não tenha sido possível evitar, notificar a entidade responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, o INFARMED, I.P., através do Portal RAM ou, em caso de falência informática, através de um formulário preparado para o efeito.

Durante o meu estágio não pude presenciar nenhuma notificação de reação adversa ao medicamento, mas foi-me alertada a importância do papel do farmacêutico neste processo.

8. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

Outro papel de extrema importância exercido pelo farmacêutico hospitalar está relacionado com os ensaios clínicos. Estes são legislados a nível nacional pela Lei da Investigação Clínica⁹, mais concretamente a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho e pela Lei n.º 49/2018, de 14 de agosto, e a nível da União

Europeia pelo Regulamento (UE) n.º 536/2014, do Parlamento e do Conselho, de 16 de abril²⁰.

Segundo o artigo 32.º da Lei da Investigação Clínica¹⁹, cabe aos SF armazenar e ceder os medicamentos experimentais, dispositivos de administração e ainda restantes medicamentos já autorizados que possam complementar ou vir a ser necessários durante o ensaio. Os SF têm então de manter registo tanto do armazenamento como da utilização destes componentes. É da responsabilidade dos SF garantirem que a receção, armazenamento, dispensa, recolha e distribuição ou devolução dos medicamentos experimentais é feita corretamente, garantindo a segurança e a rastreabilidade dos medicamentos durante o ensaio. Para isto, deve ser elaborado um documento onde se descreva o circuito exato destes medicamentos, fazendo referência à receção, armazenamento, dispensa e administração¹⁹.

Durante o meu estágio não pude observar de perto nenhuma destas atividades, no entanto foi-me transmitido a importância do farmacêutico em todas estas etapas de modo a colaborar com o promotor, investigador e monitor para que a realização do ensaio decorra com a máxima segurança e qualidade possível.

9. Nutrição assistida

Segundo o Manual de Nutrição Artificial da Ordem dos Farmacêuticos, cerca de metade dos doentes hospitalizados sofrem de malnutrição. O estado nutricional dos doentes é um parâmetro de extrema importância já que pode influenciar o resultado terapêutico obtido.

Nutrição pode então ser definida como “o fornecimento de nutrientes em quantidades e proporções adequadas, de forma a permitir o normal funcionamento das células”²¹. Este aporte nutricional pode ser feito por via entérica ou via parentérica.

A via entérica é a via preferencial, por ser a mais fisiológica apresentando melhores resultados e custos e complicações menores. Esta via recorre a uma sonda entérica e pode ser utilizada a partir de vários acessos, sendo que a escolha do acesso a utilizar vai depender da duração da nutrição entérica, do acesso possível (gástrico ou pós-pilórico), de um técnico capaz de colocar o acesso e da disponibilidade de equipamento (sistema de administração e bomba de infusão)²¹.

Os SF do HSM dispõem de uma vasta gama de produtos para nutrição entérica com os quais pude tomar contacto no armazém geral. Dentro destes, podia encontrar suplementos com textura e aspeto de pudim, formulações mais líquidas com

semelhanças a iogurtes líquidos, leites, e formulações sólidas como farinhas e espessantes. As dietas são adequadas a cada utente, havendo produtos com um maior aporte de lípidos, outros de proteínas, outros com baixo ou nenhum teor de sacarose, entre outros.

A nutrição parentérica requer um acesso venoso. Este tipo de administração é reservado a doentes em que as necessidades metabólicas não são passíveis de serem saciadas pela alimentação oral ou entérica. São utilizadas bolsas de nutrição que contêm a formulação que deve ser estéril e sem pirogêneos, com as quantidades adequadas de cada elemento nutricional, com um perfil farmacocinético adequado, ausência de toxicidade e osmolaridade adequada à administração com contacto direto com o endotélio vascular²¹. Para acesso venoso não é sempre utilizada a mesma veia. Dependendo da osmolaridade da formulação, esta pode ser mais adequada para um acesso venoso central (veia subclávia ou jugular interna ou externa) caso tenha uma osmolaridade mais elevada, ou para um acesso venoso periférico (veia braquial) se a osmolaridade da formulação se encontrar entre valores inferiores a 600 e até 800-900 mOsm/L²¹. O acesso venoso central requer assepsia rigorosa, já que o risco de uma infeção grave é maior²¹.

10. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

A farmacocinética clínica procura garantir a mais correta administração de um fármaco possível, através da avaliação dos níveis séricos do fármaco, garantindo assim um tratamento individualizado, baseado nas características e especificidades de cada doente¹.

Numa tentativa de evitar sobredosagens e subdosagens, é importante fazer uma monitorização das concentrações séricas de fármacos que tenham índices terapêuticos estreitos ou que apresentem comportamento cinético bastante variável de indivíduo para indivíduo. Assim, nos SF do HSM são monitorizados alguns aminoglicosídeos (principalmente a gentamicina e a ampicacina) e também a vancomicina.

Quando um destes antibióticos é prescrito e o farmacêutico se encontra no processo de validação da prescrição, o farmacêutico propõe ao médico, no GHAF, que se inicie a monitorização do tratamento com estes fármacos, através da monitorização dos níveis séricos dos mesmos. No caso da vancomicina, o primeiro doseamento requerido acontece 5 a 30 minutos antes da quarta toma do fármaco, por forma a determinar o vale (valor mais baixo de concentração do fármaco no sangue durante o tratamento), ou então 24 horas após a dose de carga (no membro colateral), se se tratar de uma administração por

perfusão contínua. Já no caso de terapias com gentamicina, se o tratamento consistir em doses múltiplas diárias, o primeiro doseamento ocorre também na quarta toma, determinando-se o vale, tal como com a vancomicina, e ainda o pico (30 minutos após terminar a perfusão). Se se tratar de um tratamento com dose única diária, o primeiro doseamento é feito aquando da primeira toma, determinando-se o pico, e às 8 a 12 horas após o término da perfusão.

As recolhas são feitas pelos enfermeiros e posteriormente a análise é feita no laboratório do HSM. Aquando do término da determinação dos níveis séricos pelo laboratório, o farmacêutico pode consultar os dados através do Modulab. Não só as concentrações séricas do fármaco são de realçar. O farmacêutico deve verificar também os valores de creatinina sérica, assim como o peso, a altura, idade e sexo (estes últimos presentes no GHAF, não sendo necessária consulta do Modulab), pois estes serão de interesse para as seguintes etapas desta monitorização farmacocinética.

Após recolha dos dados de interesse, o farmacêutico hospitalar recorre ao PrecisePK. Este programa está equipado com várias bases de dados de diversas populações (incluindo superobesos, por exemplo), tentando incluir-se o indivíduo que estamos a monitorizar na população mais adequada, de acordo com as suas características. Os dados do indivíduo a monitorizar, referidos no parágrafo anterior, são assim inseridos no PrecisePK e este apresenta-nos a *clearance* de creatinina (fator de extrema relevância para verificar a capacidade de eliminação do fármaco do organismo, principalmente em insuficientes renais) e compara a concentração de fármaco no sangue do indivíduo em questão com o comum dentro da população em que o indivíduo se insere. A partir deste ponto, o sistema pode alertar-nos caso a concentração seja subterapêutica, o que pode colocar em causa o curso da terapia e inclusive aumentar o risco a resistências aos antimicrobianos, sendo, portanto, necessário aumentar este valor através de um aumento da frequência de administração ou da dosagem, ou, se não for suficiente, dos dois fatores em simultâneo. Também o oposto pode ocorrer, por acumulação de fármaco no organismo para níveis potencialmente tóxicos (passível de ocorrer caso os valores de creatinina sejam demasiado elevados), sendo necessário diminuir a frequência, a dose ou ambas. O programa simula, com base nas características do doente e da população, como será o comportamento cinético do fármaco, permitindo ao farmacêutico escolher qual o regime mais adequado para o doente.

Após o primeiro doseamento, deve ser pedido um novo doseamento cerca de 3 a 4 dias após o início da terapia, dependendo do estado de saúde e da patologia do doente, ou ainda, aquando de alguma alteração drástica do estado de saúde do doente.

Além da previsão do PrecisePK, o farmacêutico deve atender a outros critérios, por exemplo a comodidade do doente e a disponibilidade da equipa de enfermagem – não é viável fazer regimes com tempos entre as administrações demasiado curtos, pois provoca desconforto adicional ao doente e pode não ser compatível com a disponibilidade do enfermeiro que realize a administração do fármaco.

Por fim, é preenchido um documento em formato Microsoft Access, onde são registados os dados do início da monitorização do doente e onde são acrescentados os dados das monitorizações que venham a suceder ao mesmo doente.

Durante o meu estágio, foi-me possível acompanhar o início do processo de monitorização de fármacos, assim como acompanhar alguns processos que já tinham começado previamente à minha chegada aos SF.

11. Acompanhamento da visita médica

A intervenção do farmacêutico hospitalar vai muito além da sua presença nos SF. O acompanhamento da visita médica é uma das tarefas que o farmacêutico pode desenvolver e que valorizam a sua profissão.

Nestas visitas, é papel do farmacêutico assegurar que as terapêuticas são adequadas, estão a ser cumpridas corretamente e, eventualmente, sugerir alterações por forma a diminuir o risco de efeitos adversos ou interações e melhorando a qualidade dos cuidados de saúde prestados, melhorando conseqüentemente o estado de saúde dos doentes.

Devido à atual pandemia de COVID-19 que se fez sentir por todo o meu estágio nos SF, não me foi possível acompanhar nenhuma destas visitas médicas. O contacto direto dos farmacêuticos hospitalares com os vários serviços para efeito de melhoria da terapêutica instituída ficou limitado a contactos telefónicos dirigidos tanto de médicos para farmacêutico, como o contrário. Apesar disso, facilmente consegui compreender a importância e o impacto que esta intervenção farmacêutica tem dentro do HSM. Cada vez mais se opta por equipas multidisciplinares que conseguem ter uma visão e uma interpretação holística dos doentes, diminuindo os tempos de internamento e proporcionando uma qualidade da terapêutica superior.

12. Atividades farmacêuticas na enfermaria

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na enfermaria, especialmente no controlo e manutenção dos *stocks*. O farmacêutico dirige-se aos vários serviços com o intuito de verificar os níveis de *stocks* existentes, verificar quais precisam de ser

aumentados ou diminuídos e ainda realiza o controlo dos prazos de validade (todos os meses).

Devido à atual situação pandémica, estas visitas tornaram-se menos frequentes, pelo que não me foi possível presenciar nenhuma delas. Ainda assim, consegui perceber a importância dessa verificação farmacêutica nos vários serviços, por forma a garantir sempre os medicamentos necessários, em quantidades adequadas, garantindo a sua estabilidade e segurança.

13. Informação e Documentação

Como especialista do medicamento, cabe ao farmacêutico manter-se em formação contínua ao longo da sua carreira profissional, sendo capaz de interpretar e gerar informação, assim como transmiti-la aos seus colegas e restantes profissionais de saúde.

Durante o meu estágio, a importância da contínua atualização de conhecimentos foi-me realçada, tendo tido a oportunidade de assistir a duas apresentações dos meus colegas estagiários sobre síntese química e sobre a utilização de células CAR-T, tendo tido também a oportunidade de realizar uma apresentação sobre a via intranasal.

Além disto, foi-me indicado um curso *online* da Organização Mundial de Saúde intitulado “*Antimicrobial Stewardship: A competency-based approach*” que tive oportunidade de começar durante o meu estágio.

14. Comissões técnicas

Segundo o Decreto-Lei n.º 18/2017, de 10 de fevereiro, as comissões de apoio técnico são órgãos com carácter consultivo cujo intuito é colaborar com o conselho de administração²².

No Decreto-Lei supracitado é ainda definido que devem existir uma Comissão de Ética, uma Comissão de Qualidade e Segurança do Doente, um grupo de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos e a CFT, podendo ainda serem criadas outras se o conselho de administração assim considere justificável. No HSM as comissões técnicas existentes além das acima referidas são a Comissão de Catástrofe e Emergência Interna, a Comissão de Coordenação Oncológica, a Comissão de Humanização, Qualidade e Segurança do Doente, a Comissão de Informatização Clínica, a Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas, a Comissão de Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho, a Comissão Pró Aleitamento Materno e a Direção do Internato Médico²³.

O farmacêutico marca presença obrigatoriamente na Comissão de Ética, na CFT e ainda no grupo de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (como membro consultivo).

A CFT estabelece a ligação entre os SF e os vários serviços do hospital. É responsabilidade desta comissão realizar as adendas ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e zelar pelo seu cumprimento, emitir pareceres sobre a aquisição de novos medicamentos e produtos de saúde assim como sobre os protocolos fármaco-terapêuticos que são utilizados na Unidade Local de Saúde da Guarda, verificar junto de cada departamento e Agrupamento de Centros de Saúde os custos inerentes às terapêuticas aplicadas e clarificar e garantir a prática de uma política de informação sobre os medicamentos²³. Pelo carácter desta comissão é indispensável a presença do farmacêutico por forma a garantir que existe um profissional capacitado e informado para colaborar nas tomadas de decisão e na realização dos pareceres a que esta comissão tem de dar resposta. A CFT encontra-se em constante articulação com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica procura articular as várias CFT dos Hospitais do SNS e das Administrações Regionais de Saúde dentro de outras funções como, por exemplo, aprovar os critérios de utilização de medicamentos a incluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, monitorizar o cumprimento destes critérios, entre outros²⁴. Segundo o Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março²⁵, a CFT é constituída por 6 a 10 membros, devendo existir a mesma quantidade de médicos e de farmacêuticos, sendo presidida pelo Diretor Clínico do hospital ou por um médico especialista que trabalhe na instituição nomeado pelo Diretor Clínico. Os médicos constituintes da CFT são nomeados pelo Diretor Clínico enquanto os farmacêuticos são nomeados pelo Diretor dos SF, sendo todos membros da instituição em questão²⁵.

A Comissão de Ética tem como principal competência salvaguardar o princípio da dignidade e integridade da pessoa humana, emitindo pareceres, recomendações, reflexões, relatórios ou outros documentos sobre questões éticas e/ou bioéticas, quando solicitada ou por iniciativa própria. Esta comissão procura garantir que são respeitados os princípios estabelecidos na Declaração de Helsínquia e na Convenção de Oviedo, aquando da realização de investigações e ensaios clínicos, previstos e concordantes com os códigos deontológicos dos vários profissionais prestadores de cuidados de saúde. Esta comissão deve ainda exercer as competências previstas na Lei da Investigação Clínica e exercer as competências da Comissão de Ética para a Investigação Clínica aquando da realização de ensaios clínicos, quando designada pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica, entre outras funções relacionadas com esta temática. Esta comissão é composta por uma equipa multidisciplinar, abrangendo áreas como a medicina, direito,

filosofia e ética, teologia, enfermagem, farmácia e outras que garantam que são respeitados valores culturais, morais e da comunidade, contando com um número ímpar de elementos²⁶.

O grupo de coordenação local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos procura reduzir a taxa de infeções nosocomiais promovendo a prevenção da transmissão e promovendo a adoção de medidas que diminuam a resistência aos antimicrobianos, através da promoção do uso correto deste tipo de fármacos. É também papel do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos promover o controlo epidemiológico de infeções, da utilização dos antimicrobianos e da resistência aos mesmos a nível nacional²⁷.

15. Conclusão

Terminado o meu estágio nos SF do HSM, consigo olhar para trás e compreender o real valor da profissão farmacêutica nesta área. Pude ver de perto várias tarefas, missões e obrigações que os farmacêuticos hospitalares enfrentam no seu quotidiano e foi-me possível consolidar e ver no mundo laboral muitos dos conceitos e ensinamentos que me foram transmitidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Deixo a fantástica equipa de farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares de ação médica dos SF que me acolheram com tanta gentileza, mostrando-me o empenho e dedicação com que enfrentam cada desafio. Termino este estágio com a certeza de que me tornei uma melhor profissional e uma melhor pessoa, mas também com a ideia enraizada em mim de que ainda tenho e terei sempre muito que aprender.

Resta-me deixar um caloroso agradecimento a toda a equipa de profissionais dos SF e, em especial, ao Dr. Jorge Aperta, por terem criado um excelente ambiente de estágio que me permitiu crescer e aprender tanto. Agradeço também ao meu colega Rafael Inácio por ter sido um excelente companheiro de estágio e de viagens.

Referências

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*. 2005.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Hospitalar, <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/> (accessed 29 May 2021).
3. Serviço Nacional de Saúde. Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE, <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-da-guarda-epe/> (accessed 31 May 2021).
4. Despacho n.º 3837/2017 de 8 de maio do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Diário da República n.º 88/2017, Série II de 2017-05-08, <https://dre.pt/home/-/dre/106980582/details/maximized> (2017).
5. Portaria n.º 981/98 de 8 de junho da Presidência do Conselho de Ministros e Ministério da Saúde. Diário da República n.º 216/1998, Série II de 1998-09-18, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.º+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357> (1998).
6. Deliberação n.º 80/CD/2017 de 24 de outubro do Conselho Diretivo do Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2189843/Programa%2Bde%2Bacesso%2Bprecoce%2Ba%2Bmedicamentos%2B%28PAP%29%2Bpara%2Buso%2Bhumano%2Bsem%2BAutoriza%FF%FF%FF%FFo%2Bde%2BIntrodu%FF%FF%FF%FFo%2Bno%2BMercado%2B%28AIM%29%2Bem%2BPortugal/6435034a-7d63-49fb-a> (2017, accessed 8 June 2021).
7. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf (2018).
8. Norma n.º 014/2015 de 6 de agosto de 2015 - Medicamentos de alerta máximo - Direção-Geral da Saúde. 2021-06–12, https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros-anexos/noc_meds-alerta-maximopdf-pdf.aspx (2015, accessed 12 June 2021).
9. Norma n.º 020/2014 de 30 de dezembro de 2014 - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes - Direção-Geral da Saúde,

- <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014-pdf.aspx> (2014, accessed 12 June 2021).
10. Decreto-Lei n.º 44204 de 22 de fevereiro do Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais. Diário do Governo n.º 40/1962, Série I de 1962-02-22, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/517785/details/normal?q=44204> (1962).
 11. Decreto-Lei n.º 206/2000 de 1 de setembro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 202/2000, Série I-A de 2000-09-01, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/580873/details/maximized> (2000).
 12. Portaria n.º 48/2016 de 22 de março do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22, https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc (2016).
 13. Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Diário da República n.º 251/2000, Série II de 2000-10-30, <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/3623673/details/normal?q=despacho+1051%2F2000> (2000).
 14. INFARMED I.P. Autorização de Utilização de Lote, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote> (accessed 8 August 2021).
 15. European Medicines Agency. *Guideline on plasma-derived medicinal products*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf (2011).
 16. Direcção-Geral da Saúde. *Programa Nacional de Vacinação*, <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/20070/pnv-2020-set-2020.pdf> (2020).
 17. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Preparação de Citotóxicos*, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf (2013).
 18. Anexo “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” da Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02,

- [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/261875/details/normal?q=Portaria+n.º 594%2F2004+de+2+de+Junho \(2004\).](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/261875/details/normal?q=Portaria+n.º+594%2F2004+de+2+de+Junho+(2004).)
19. Lei da investigação clínica - Lei n.º 21/2014 de 16 de abril da Assembleia da República. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16, [https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/116042195/202107222234/73599416/diplomaExpandido \(2014\).](https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada/-/lc/116042195/202107222234/73599416/diplomaExpandido+(2014).)
 20. Regulamento (UE) n.º 536/2014 de 16 de abril do Parlamento e do Conselho, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR \(2014, accessed 29 June 2021\).](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR+(2014,+accessed+29+June+2021).)
 21. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de Nutrição Artificial*, https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf.
 22. Decreto-Lei n.º 18/2017 de 10 de fevereiro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 30/2017, Série I de 2017-02-10, [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/106434234/details/normal?p_p_auth=YhoNwgeh \(2017\).](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/106434234/details/normal?p_p_auth=YhoNwgeh+(2017).)
 23. ULS-Guarda. Comissões Técnicas, <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/category/comissoes/comissoes-tecnicas/> (accessed 2 August 2021).
 24. INFARMED I.P. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica \(accessed 2 August 2021\).](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica+(accessed+2+August+2021).)
 25. Despacho n.º 2325/2017 de 17 de março do Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17, [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/106619399/details/normal?q=Despacho+nº2325%2F2017 \(2017\).](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/106619399/details/normal?q=Despacho+nº2325%2F2017+(2017).)
 26. Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro da Presidência do Conselho de Ministros. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15, [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/116673880/details/normal?p_p_auth=o5Bf2dZL \(2018\).](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/116673880/details/normal?p_p_auth=o5Bf2dZL+(2018).)

27. Direção-Geral da Saúde. *Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos*, https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf (2017).

Apêndices

1. Preparação e estudo de formulações de fosfenitoína e fenitoína

1.1. Introdução

Durante o desenvolvimento do ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais realizado no âmbito desta dissertação, foi possível, adicionalmente, contribuir para o desenvolvimento de formulações de fosfenitoína e fenitoína em estudo dentro do grupo de investigação.

Tinha sido previamente testada *in vitro* e *in vivo* uma composição inovadora de fosfenitoína a 42,5 mg/g na forma de uma nanoemulsão muito homogénea, com base em trabalho iniciado por Mariana Fernandes¹. Esta formulação tinha sido preparada com uma proporção de fase orgânica (pré-concentrado):fase aquosa de 1:1, e promoveu uma mais extensa absorção do fármaco aos 30 min a partir da mucosa nasal de murganhos do que uma solução aquosa do fármaco (resultados não publicados). Contudo, com o aumento da proporção da fase aquosa e, simultaneamente, aumento da concentração de pro-fármaco na fase externa, poderá conseguir-se uma maior dosagem e, eventualmente, maior segurança da formulação. Contudo, desconhece-se o impacto nas características de tamanho de gotícula da nanoemulsão.

Em nanoemulsões semelhantes à anterior, a dosagem de fenitoína possível de obter foi muito baixa (0,35% m/m, resultados não publicados da equipa de investigação). Uma segunda estratégia a ser seguida na equipa de investigação para a solubilização de fármacos de baixa solubilidade aquosa é a formulação em soluções autoemulsionantes, que originam microemulsões por dispersão aquosa, usando apenas excipientes aprovados para uso parentérico. Contudo, desconhecia-se ainda que dosagem de fenitoína seria possível obter com esta estratégia e qual o lípido mais adequado. A solução autoemulsionante previamente testada continha Miglyol® 812 (éster de triglicérido), excipiente com uma solubilidade extremamente baixa para a fenitoína, como estudado previamente no grupo de investigação². Numa tentativa de melhorar a solubilidade deste fármaco, surgiu a hipótese de substituir este excipiente por óleo de rícino (mantendo a restante composição da solução autoemulsionante estudada). O Capryol® 90 (monocaprilato de propilenoglicol) teria uma capacidade solubilizante da fenitoína ainda superior, no entanto, havia evidência de ser mais citotóxico (resultados não publicados), pelo que se excluiu este excipiente como opção.

1.2. Objetivo

O principal objetivo deste estudo foi maximizar a dissolução de fenitoína e fosfenitoína em formulações inovadoras em estudo no grupo de investigação, descrever o seu impacto nas características de tamanho de gotícula da dispersão e compreender se estas formulações teriam uma osmolalidade adequada para a sua administração segura.

Na formulação A, de fosfenitoína, o aumento da dosagem foi testado aumentando a proporção de fase externa, uma solução de fosfenitoína. A composição da formulação B, foi alterada e testada a solubilidade da fenitoína nesta formulação.

1.3. Materiais e métodos

Matérias-primas e preparação das formulações

Na preparação das formulações foram utilizadas várias matérias-primas, nomeadamente:

- Formulação A:
 - Pré-concentrado (5% - 30% m/m):
 - 16,7% de hidroxiestearato de macroglicerol (Kolliphor® RH 40, BASF, Portugal);
 - 133,3% de monoleato de glicerol (Imwitor® 948, IOI Oleochemical, Malásia);
 - 50% de monocaprilato de propilenoglicol tipo II (Capryol® 90, Gattefossé, França).
 - Fase externa (70%-95% m/m):
 - Água ultrapura ou solução aquosa de fosfenitoína de sódio (Jai Radhe Sales, Índia, pureza de 99,61%, humidade de 22,47%), pH 6,77, a concentração equivalente a 155,4 mg/g de fosfenitoína ácida pura anidra.
- Formulação B (veículo):
 - 10% de óleo de rícino (Acofarma, Espanha);
 - 40% de hidroxiestearato de macroglicerol (Kolliphor® RH 40, BASF, Portugal);
 - 50% de dietilenoglicol monoetil éter (Transcutol® HP, Gattefossé, França);
 - 10 % de tampão malato, pH 5 (sal de DL-ácido málico, AppliChem, Alemanha, 30 mM).

A formulação A foi preparada pesando os componentes do pré-concentrado para um *eppendorf*, utilizando o vórtex de seguida para garantir a homogeneidade da mistura. Assim que o pré-concentrado se encontrasse homogéneo, a fase externa poderia ser-lhe adicionada.

A formulação B foi preparada de modo semelhante, pesando-se os seus componentes e misturando-os com a utilização do vórtex até obter uma mistura homogénea.

Desenvolvimento de método de quantificação espectrofotométrica da fosfenitoína

Para a quantificação da fosfenitoína efectivamente presente na fase externa da formulação A foi necessário construir uma reta de calibração. Com base no espectro de absorção entre 240 nm e 190 nm; largura de banda = 1 nm; tempo de integração = 2 segundos; intervalo de dados = 1,00 nm; velocidade de varredura = 600 nm/min; foi seleccionado o comprimento de onda com valores mais reprodutíveis de 220 nm. Foi utilizada para as leituras uma cuvete de quartzo sintético, apta para a gama UV e visível (200-2500 nm). As concentrações de fosfenitoína nos padrões para a reta de calibração foram calculadas para a forma ácida em 0,020 mg/g; 0,015 mg/g; 0,010 mg/g; 0,005 mg/g e 0,0017 mg/g. Estes padrões foram preparados a partir de uma solução mãe de fosfenitoína (Sigma - Aldrich Química, USP standard, ref 1286366) com concentração de fosfenitoína ácida de 2,09805 mg/g. Foi verificado nas informações quanto ao medicamento Cerebyx® que a solução de fosfenitoína sódica IV deve ser idealmente armazenada entre 2 a 8 °C, não devendo permanecer mais de 48 h à temperatura ambiente. A solução mãe da qual foram feitos os padrões foi filtrada com um filtro de acetato de celulose (para evitar eventuais contaminações) e foi aliquoteada em 6 *falcons*, com cerca de 5 mL cada um. Um *falcon* ficou sob refrigeração, à temperatura aconselhada, sendo este o utilizado para este estudo. Foram conservados 5 *falcons* a - 80 °C, sendo provavelmente necessário ressolubilizar a fosfenitoína antes desta solução ser utilizada para estudos posteriores.

Para a quantificação, a amostra da solução de fosfenitoína utilizada como fase externa da formulação A foi diluída 8000× em água ultrapura.

Análise do tamanho de gotícula

O tamanho hidrodinâmico médio e índice de polidispersão (PDI, do inglês *polydispersity index*) foram obtidos com recurso ao aparelho Zetasizer Nano ZS (Malver, Reino Unido) e correspondente *software* na versão 7.10, através do método de espalhamento dinâmico da luz, pela análise de cumulantes.

Para esta análise foram utilizadas células de plástico descartáveis, colocando-se aproximadamente 1 mL de amostra. Por forma a igualar as condições de leitura fizeram-se diluições em água ultrapura das variações da formulação A (a única analisada a este nível), tendo em conta a quantidade de pré-concentrado presente, de 200×, 100× e 50×. A água ultrapura utilizada foi filtrada com filtros de 0,22 µm.

Para cada variação da formulação A, foram feitas duas medições (com duas cuvets distintas), sendo feitas automaticamente, pelo aparelho, três leituras por cada medição. As variações foram analisadas tanto à temperatura ambiente (cerca de 25 °C) como a 4°C (mantidas em refrigeração até ao momento da medição).

Estimativa da solubilidade da fenitoína na formulação B

A formulação foi destribuída em *ependorfs*, cada um com aproximadamente 1 grama. Em cada um dos *ependorfs* foram dissolvidos 20; 25,4; 33,3; 35,7; 40,5 e 45,4 mg de fenitoína (Acros Organics, Bélgica, pureza de 99%) em cerca de 1 g de formulação B, agitando até dissolução o mais completa possível. Os *ependorfs* foram deixados 10 minutos no sonicador, após 15 h de repouso à temperatura ambiente. Tendo sido obtida dissolução completa destas massas, procurou aumentar-se a quantidade de massa a dissolver. Adicionou-se, respetivamente, 30,9; 29,5; 27,4; 29,9; 30,4; 30,9 mg aos *ependorfs* anteriores e 80,1 mg a um novo *ependorf*, procurando testar então a dissolução de 50,9; 54,9; 60,7; 65,6; 70,9; 76,3 e 80,1 mg de fenitoína em cerca de 1 g de formulação B. Estes *ependorfs* permaneceram 10 minutos no sonicador, 22 h no agitador de tubos e ainda 24 h em repouso, sempre à temperatura ambiente, a fim de se verificar alguma precipitação.

Medições de osmolalidade

Antes de começar as medições de osmolalidade com as formulações de interesse foi importante calibrar o aparelho de medição, o osmómetro, por forma a garantir medições válidas. Esta calibração é feita com água ultrapura, com um primeiro padrão de 300 mOsmol/kg e com um segundo padrão de 850 mOsmol/kg, todos em triplicado.

Com o aparelho calibrado, as medições foram feitas colocando uma amostra de 50 µL da formulação a testar num *ependorf* preparado para o osmómetro, encaixando esse *ependorf* no osmómetro e aguardando o resultado. Este processo foi repetido três vezes para cada formulação testada. Entre cada medição o osmómetro foi limpo com água ultrapura e papel, suavemente, por forma a eliminar quaisquer resíduos das medições anteriores.

1.4. Resultados e discussão

Para confirmar a dosagem de fosfenitoína na fase externa da formulação A e estimar de forma mais exata a dosagem final nas emulsões, foi estabelecido um método espectrofotométrico para quantificação da fosfenitoína. Segundo a Farmacopeia Americana, a fosfenitoína é detetada com melhores resultados aos 214 nm. Contudo, verificou-se que no aparelho utilizado se obtinham resultados mais reprodutíveis a 220 nm. Após avaliação preliminar da absorvância de soluções teste de fosfenitoína de concentração conhecida, foram definidos os padrões da reta de calibração e construiu-se então a reta de calibração ($y=22,99x+0,02403$) (Figura A2). Foi quantificada uma concentração de 120,6 mg/g de fosfenitoína na solução utilizada como fase externa, uma concentração inferior à teórica (155,4 mg/g).

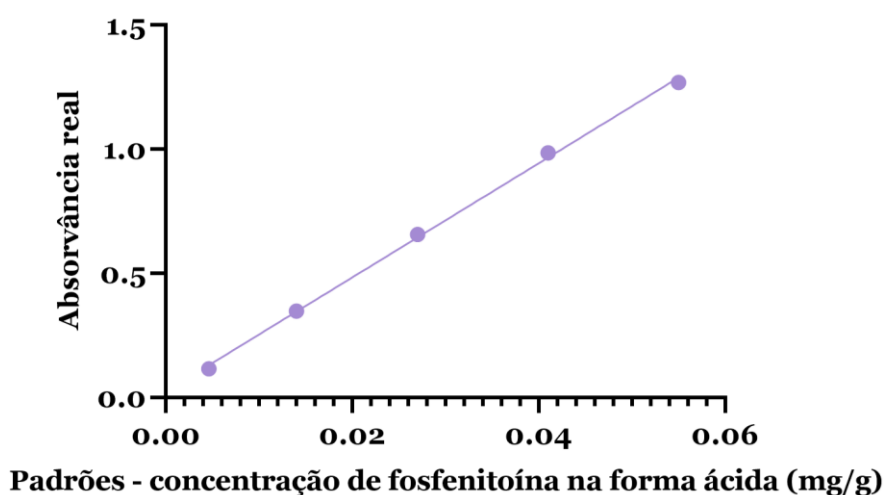


Figura A1 - Reta de calibração para soluções de fosfenitoína. A equação da reta é $y=22,99x+0,02403$, onde x corresponde à concentração de fosfenitoína na forma ácida nos padrões utilizados, em mg/g, e y corresponde à absorvância real medida.

O impacto da variação da proporção de fase externa (solução de fosfenitoína) da formulação A no tamanho médio e PDI das gotículas foi estudado à temperatura ambiente e nas mesmas formulações refrigeradas a 4 °C (Figura A1). O pro-fármaco precipitou após refrigeração, o que significa que a concentração excede a solubilidade da fosfenitoína a 4 °C, e que estas formulações não deverão ser refrigeradas.

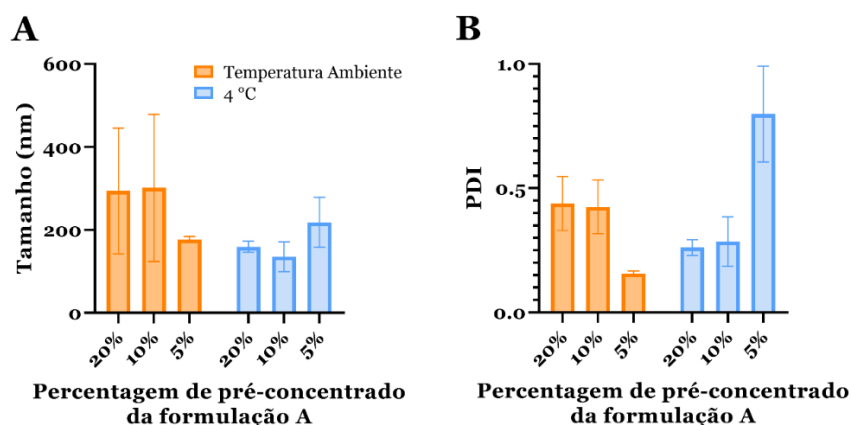


Figura A2 – Caracterização da formulação A a diferentes concentrações de pré-concentrado e diferentes temperaturas. A. Tamanho hidrodinâmico médio das gotículas da formulação, em nanometros. B. Índice de polidispersão (PDI) da formulação. Por forma a igualar as condições de leitura fizeram-se diluições em água ultra-pura tendo em conta a quantidade de pré-concentrado presente de 200×, 100× e 50×. Nas formulações refrigeradas a 4 °C verificou-se precipitação de fosfenitoína da fase externa destas formulações que podem ter influenciado os resultados. PDI, índice de polidispersão (do inglês, *polydispersity index*).

Considerando que o tamanho das gotículas e do PDI foram menores com 5% de pré-concentrado e que a dosagem de fosfenitoína é mais elevada devido à maior proporção de fase externa (115 mg/g) esta seria a variação com maior potencial a testar no futuro. Esta dosagem corresponde a um aumento de 270% relativamente à anteriormente estudada (a 42,5 mg/g). O ensaio em desenvolvimento seria útil para averiguar a sua segurança *ex vivo*, sendo também de interesse averiguar a sua segurança *in vivo* e confirmar se há promoção da absorção do pro-fármaco.

A formulação B foi estudada quanto à solubilidade da fenitoína nesta formulação. Verificou-se dissolução completa da fenitoína, mesmo nos *ependorfs* em que existia algum sedimento antes da introdução dos *ependorfs* no sonicador, até à concentração de 50,30 mg/g. Contudo, nesta concentração após mais 24 h em repouso, à temperatura ambiente, o microtubo apresentou sedimento impossível de solubilizar. Assim sendo, a solubilidade da fenitoína nesta formulação encontra-se entre 43,30 e 47,62 mg/g. A próxima etapa deste estudo seria então testar a solubilidade de entre 43,30 e 47,62 mg em 1 grama de formulação B, por forma a descobrir qual o máximo exato de massa de fenitoína possível de se solubilizar nesta formulação.

As duas formulações em estudo foram também testadas quanto à sua osmolalidade, ou a osmolalidade gerada quando diuidas em KRB ou água (Tabela A1).

Tabela A1 - Resultados de osmolalidade. Os resultados de osmolalidade apresentados são a média de três replicados. KRB = *Krebs-Ringer Buffer*, do inglês, a pH 7,2.

Formulação	Média de osmolalidade (mOsmol/kg)	Desvio padrão
Referência 1 - Vicks® (Sinex Aloe 0,5 mg/ml, solução para pulverização nasal)	411	1,53
Referência 2 - água do mar (Sinomarin® - adultos, 2,3% hipertónica)	672	1,00
Fase Externa da formulação A (solução de fosfenitoína – concentração de fosfenitoína na forma ácida = 120,59 mg/g)	681	0,58
Formulação A, 20% de pré-concentrado	754	2,52
Formulação A, 10% de pré-concentrado	675	1,00
Formulação A, 5% de pré-concentrado	670	2,08
Formulação B (50% em KRB)	Não cristaliza.	-
Formulação B (25% em KRB)	1585	94,14
Formulação B (7,5% em KRB)	554	1,00
Formulação B (2,5% em KRB)	393	2,08
Formulação B (10% em água ultra-pura)	321	1,15
Formulação B (7,5% em água ultra-pura)	197	0,58
Formulação B (2,5% em água ultra-pura)	83	0,58
Formulação B com fenitoína (25% em KRB)	1294	193,12
KRB usado nas diluições (pH 7,2)	285	4,16

A formulação A com diferentes percentagens de pré-concentrado apresenta osmolalidade considerada segura para administração na mucosa nasal, de acordo com a literatura³. Na verdade, com apenas 5% de pré-concentrado a osmolalidade deve-se praticamente apenas à osmolalidade originada pela fosfenitoína dissódica em solução na fase externa. Quanto à formulação B, a solução autoemulsionante aumenta significativamente a osmolalidade, tanto que não foi possível medir a emulsão de maior concentração. O osmómetro utilizado determina a osmolalidade através da determinação do ponto de congelamento da amostra inserida. Para isto, a amostra é congelada, sendo necessário conter uma determinada percentagem de água. Esta quantidade mínima de água não estava presente na formulação B quando esta apresentava uma diluição de 50%, justificando o porquê de não ter sido possível realizar a medição nesta amostra. Contudo, a osmolalidade dever-se-á em grande parte ao Transcutol® HP, presente em elevada percentagem. Este solvente é relativamente polar, espectralmente permeando as células, não contribuindo para a tonicidade da preparação, que deverá, então ser inferior à osmolalidade. De facto, foi confirmado por um colega de laboratório que uma solução isosmótica de Transcutol® HP é hemolítica, confirmando que o Transcutol® HP é um soluto permeável. Assim sendo, descontando a concentração molar do Transcutol à osmolalidade medida (1294 – 745 = 449), do ponto de vista da tonicidade, pode estimar-se que a formulação B com fenitoína deveria ser segura a 25% se diluída num tampão isotónico, ou mais se diluída em água. Contudo, a diluição prévia implicará a redução da dosagem de fenitoína e poderá provocar a sua

precipitação por diminuição do poder solubilizante do Transcutol® HP que se dilui na fase aquosa. Este aspeto poderá ser melhor avaliado, tentando-se também descrever o impacto desta dissolução nas características de tamanho de gotícula e, ainda, verificar se a osmolalidade que estas formulações apresentam está dentro da gama desejável. Para tal, poderá ser usado futuramente um ensaio de hemólise para complementar a medição da osmolalidade.

Os resultados deste estudo não foram utilizados para o desenvolvimento do ensaio para avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais, no entanto, além da experiência laboratorial que permitiram que adquirisse, poderão vir a ser úteis para os restantes estudos atuais e futuros do grupo de investigação.

1.5. Conclusão


Neste trabalho procurou-se maximizar a dissolução de fenitoína e fosfenitoína em formulações inovadoras estudadas no grupo de investigação. Foi possível compreender que é possível obter maior dosagem de fosfenitína na formulação A, ao ter uma solução de fosfenitoína como fase externa mais concentrada e em maior proporção, permanecendo osmoticamente segura. Contudo, apenas é estável à temperatura ambiente, sendo a refrigeração contraproducente. Percebeu-se também que a variante desta formulação com 5% de pré-concentrado apresentou menor tamanho das gotículas e de PDI sendo esta a condição com maior potencial a testar no futuro. Já a formulação B, uma solução autoemulsionante, permite obter uma dosagem de fenitoína entre 43,30 e 47,62 mg/g. Contudo, a sua segurança osmótica deverá ser avaliada mais afinadamente, por exemplo recorrendo a ensaio de hemólise. Este é um trabalho inicial e complementar ao estudo destas formulações, onde foi possível registar dados e características relevantes para o contínuo e futuro estudo destas formulações no grupo de investigação.

Referências


1. Fernandes MC. *Desenvolvimento de uma formulação para administração de sRNA Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia*. 2019.
2. Pires PC, Fazendeiro AC, Rodrigues M, et al. Nose-to-brain delivery of phenytoin and its hydrophilic prodrug fosphenytoin combined in a microemulsion - formulation development and in vivo pharmacokinetics. *Eur J Pharm Sci*; 164. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105918.
3. Kulkarni V, Shaw C. Formulation and characterization of nasal sprays. *Inhalation* 2012; 10–15.

2. Participação no XVI Simpósio Anual CICS-UBI

2.1. Póster científico apresentado



CICS-UBI
Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Centre



FACULDADE
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Optimization of an *ex vivo* model to evaluate intranasal preparations toxicity

M. Guia^{1,2(*)}, G. Alves^{1,2}, A. O. Santos^{1,2}

¹ Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal
² Health Sciences Research Centre (CICS-UBI), University of Beira Interior, Covilhã, Portugal
(*)Email: marianagua1998@gmail.com

Introduction

Intranasal (IN) route allows systemic and brain delivery of drugs, avoiding unwanted metabolism, with a faster onset of action and greater bioavailability, being a non-invasive route. It is important to optimize a suitable alternative model that reduces animal use to evaluate the pre-clinical safety of investigational formulations for IN administration. *Ex vivo* models can provide an increased biochemical and biophysical similarity with the *in vivo* conditions when compared to *in vitro* cell culture models, being a rapid and more affordable option.


Aim

This project aimed to optimize the conditions of an *ex vivo* model to evaluate the safety of IN preparations.

Methods

Cytotoxicity assays with nasal mucosa from rats and from porcine, using **resazurin reduction assay**:

- > **Species, extraction, transport, maintenance, origin, sectioning** (2 biopsy-punches) optimization;
- > **Pre-assay and weight** of the mucosa **normalization** as means to reduce variability;
- > **Haemoglobin interference and assay procedure and analysis** optimization
- > **3D *in vitro* commercial model comparison** (MucilAir™, Epithelix)



Results

1 - Assay normalization by performing a resazurin reduction assay pre-treatment **reduced the variability** between replicates, but it remained elevated.

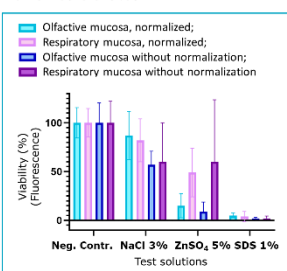


Figure 1. Cytotoxicity assay with nasal mucosa from a rat.

Neg. Contr. = Negative Control (KRB, Krebs-Ringer Buffer);
NaCl = Sodium chloride solution;
ZnSO₄ = Zinc sulfate solution;
SDS = Sodium dodecyl sulfate.

2 - Adequate procedures were achieved regarding the transport and storage of the mucosa, the way to extract and cut them, how to perform the resazurin reduction assay, without influence of the haemoglobin present in the tissues. Treatment volume requires optimization.

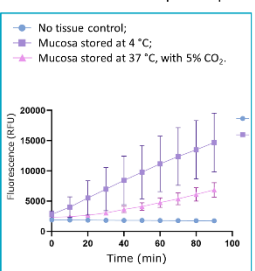


Figure 2. Comparison of resazurin reduction kinetics among tissues preserved in different conditions.

3 - Weight did not correlate with resazurin reduction. The number of replicates should be increased, or another normalizing method to decrease the variability should be found.

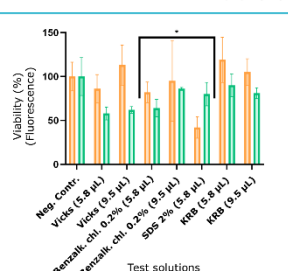


Figure 3. Cytotoxicity assay with nasal mucosa from porcines (green = normalized results; orange = results without normalization; * = positive controls).

Neg. Contr. = Negative Control (no solution);
Benzalk. Chi. = Benzalkonium chloride solution;
SDS = Sodium dodecyl sulfate;
KRB = Krebs-Ringer Buffer.

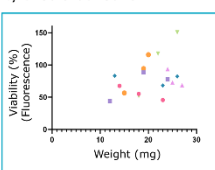






Figure 4. Correlation between the viability of five nasal mucosae and their weight.

Conclusion

The *ex vivo* model studied showed great value and it is a promising technique to evaluate pre-clinical safety of new medicines. Numerous conditions were optimized, nevertheless, further optimization will still be required, e.g. regarding the optimal volume of test solutions.

Acknowledgments

This study was supported by Oviger, through the help of Dr. João Pedro Miranda; "CovidOUT - Spray to reduce the nasal transmission of coronavirus", reference 69358, AAC 15/SI/2020.Sistema de incentivos Atividades de Investigação e Desenvolvimento e Investimento em Infraestruturas de ensaio e otimização (Upscaling) no contexto COVID-19_I&D Empresas, PORTUGAL 2020, and national funds through "Fundação para a Ciência e a Tecnologia" (reference UIDB/00709/2020).

2.2. Certificado referente à apresentação do póster científico



XVI Annual
CICS-UBI
Symposium



CERTIFICATE

I herewith certify that _____ Mariana Guia _____ presented a poster in the XVI Annual CICS-UBI Symposium, which was held the 30th September and 1st October 2021.

Fani Sousa

The Organizing Committee



Anexos

Anexo 1 – Tabela A2 – Critérios para interpretação dos resultados obtidos com o modelo MucilAir™ (Epthelix, comunicação escrita).

TEER ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	LDH (%)	O que é espectável ter acontecido:
> 200	< 5%	Tecido saudável.
> 200	> 5%	Sinais precoces de toxicidade; Se TEER >1500-2000, pode representar uma alteração na funcionalidade dos canais iónicos.
[100 – 200]	< 5%	Ativação excessiva dos canais iónicos.
[100 – 200]	> 5%	Sinais precoces de toxicidade.
< 100	> 5%	Sinal claro de toxicidade, com perda da impermeabilidade do tecido.
< 100	< 5%	Dano no tecido (por exemplo, perfuração) ou morte do tecido (cessação da produção de LDH).

Anexo 2 – Guia de referência rápida - PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE da marca Abbott.

Panbio™
COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE
(NASOPHARYNGEAL)

QUICK REFERENCE GUIDE
REF 41FK10

DE
Kurzanleitung
(NASOPHARYNGEAL)
Technischer Support:
Abbott.com/POCT

ES
Guía de referencia rápida
(NASOFARINGEA)
Asistencia técnica:
Abbott.com/POCT

FR
Guide de référence rapide
(Prélèvement Nasopharyngé)
Support Technique ;
Abbott.com/POCT

IT
Guida Rapida di Riferimento
(NASOFARINGEO)
Supporto Tecnico
Abbott.com/POCT

PT
Guia de referência rápida
(NASOFARINGEA)
Suporte técnico:
Abbott.com/POCT

RU
Краткое руководство
(назофарингеальный тампон)
Техническая поддержка:
Abbott.com/POCT

TECHNICAL SUPPORT: ABBOTT.COM/POCT

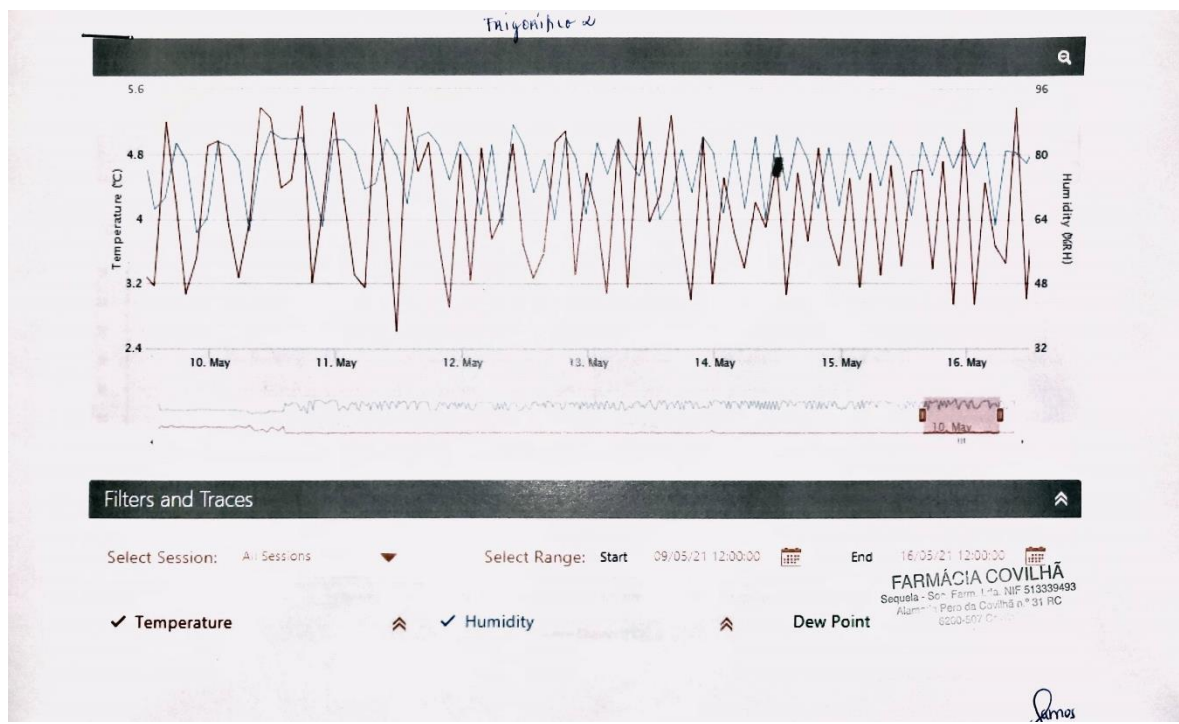
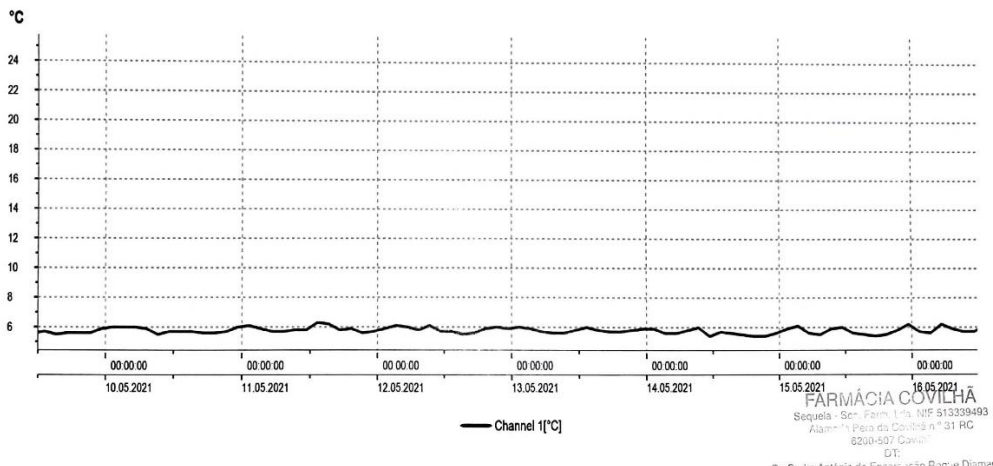
© 2020 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners.

41FK10-07-QRG-A0

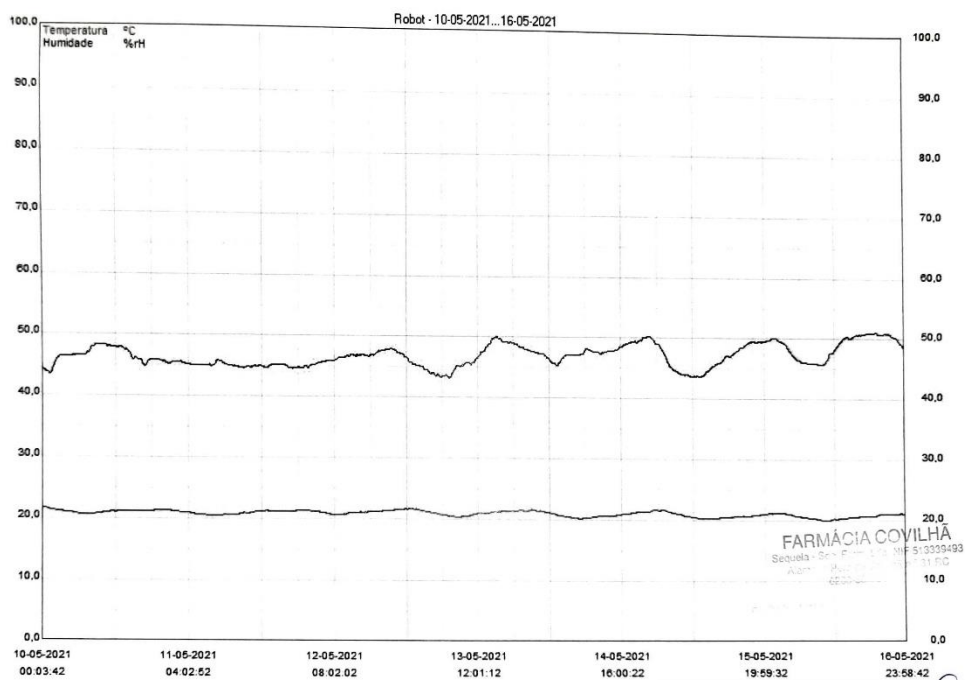
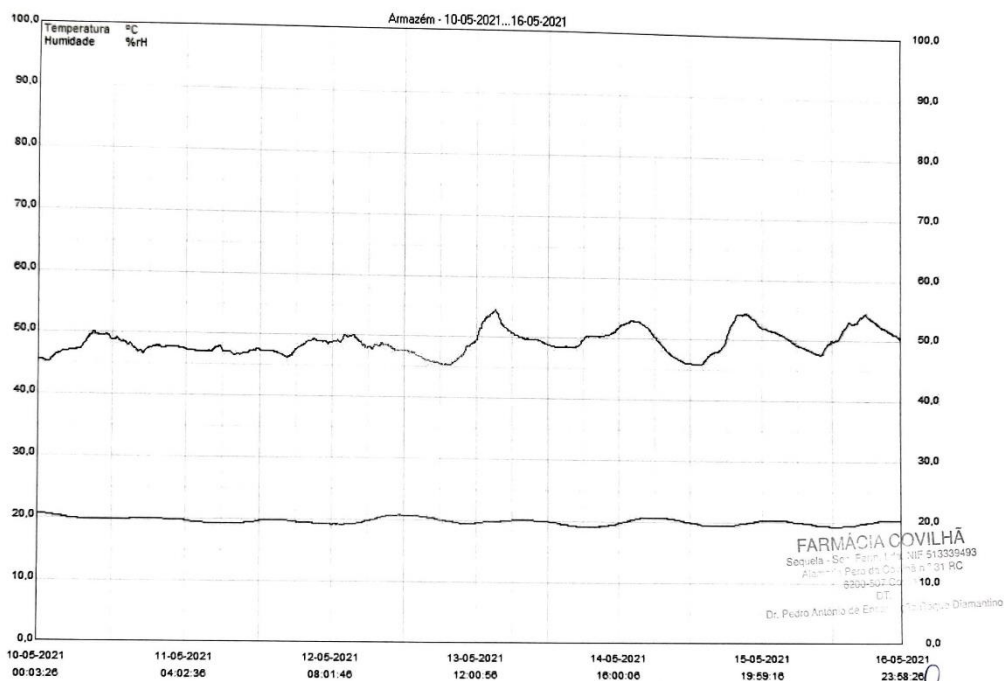
Anexo 3 – Gráficos obtidos pelo *software g-log®*, relativos à temperatura e teor de humidade registado pelos termohigrómetros nos vários frigoríficos, armazém, robô e zona de atendimento.

Frigorífico 1

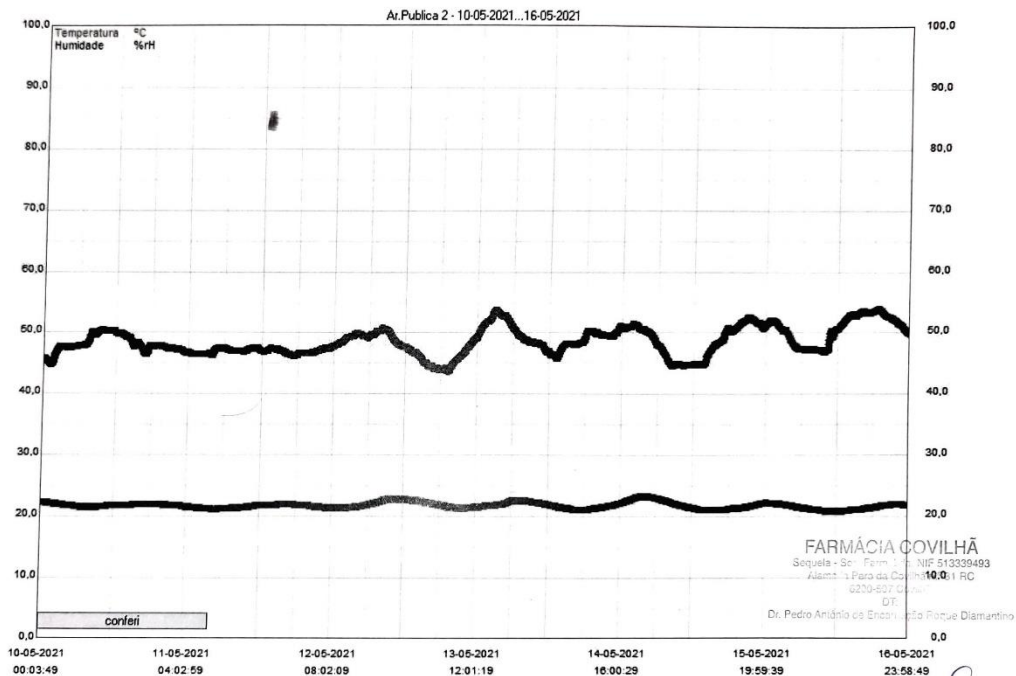
Nome do aparelho: testo 175-T1 37580691		17-05-2021 22:04:23			Página	1/1
Tempo de início: 05-03-2021 17:02:02		Mínimo	Máximo	Valor médio	Valores limite	
Tempo de fim: 17-05-2021 19:28:02	Channel 1 [°C]	5,40	24,80	6,954	-35,0/55,0	
Canais de medição: 1						
Valores de medição: 877						
C1: SN 37580691 / 705						



Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais



Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais



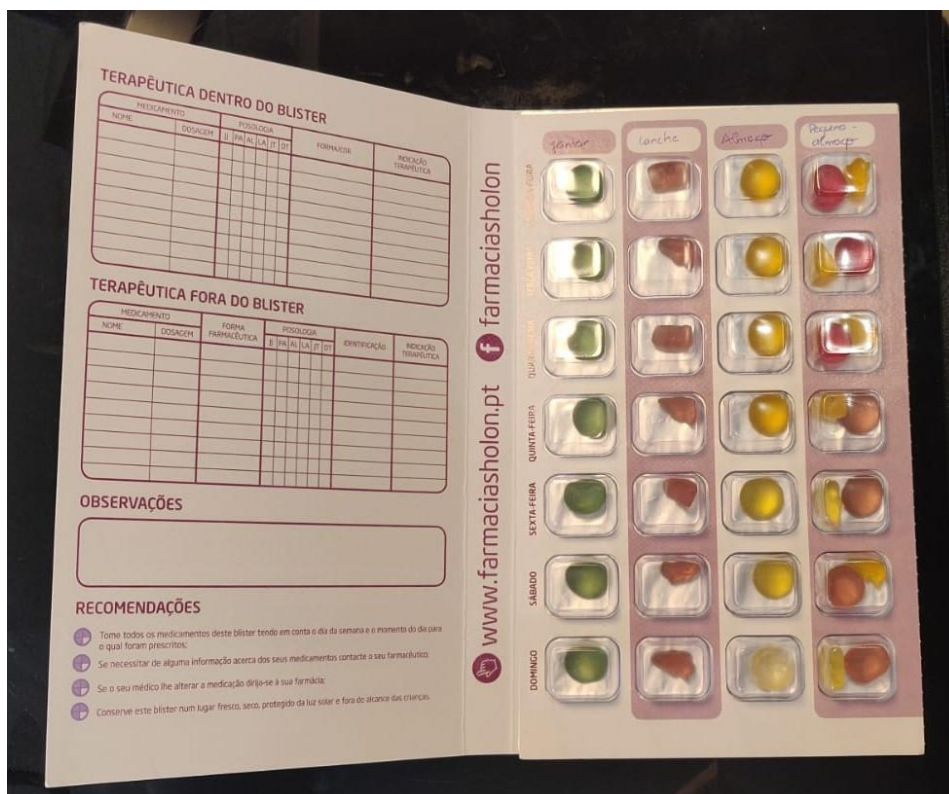
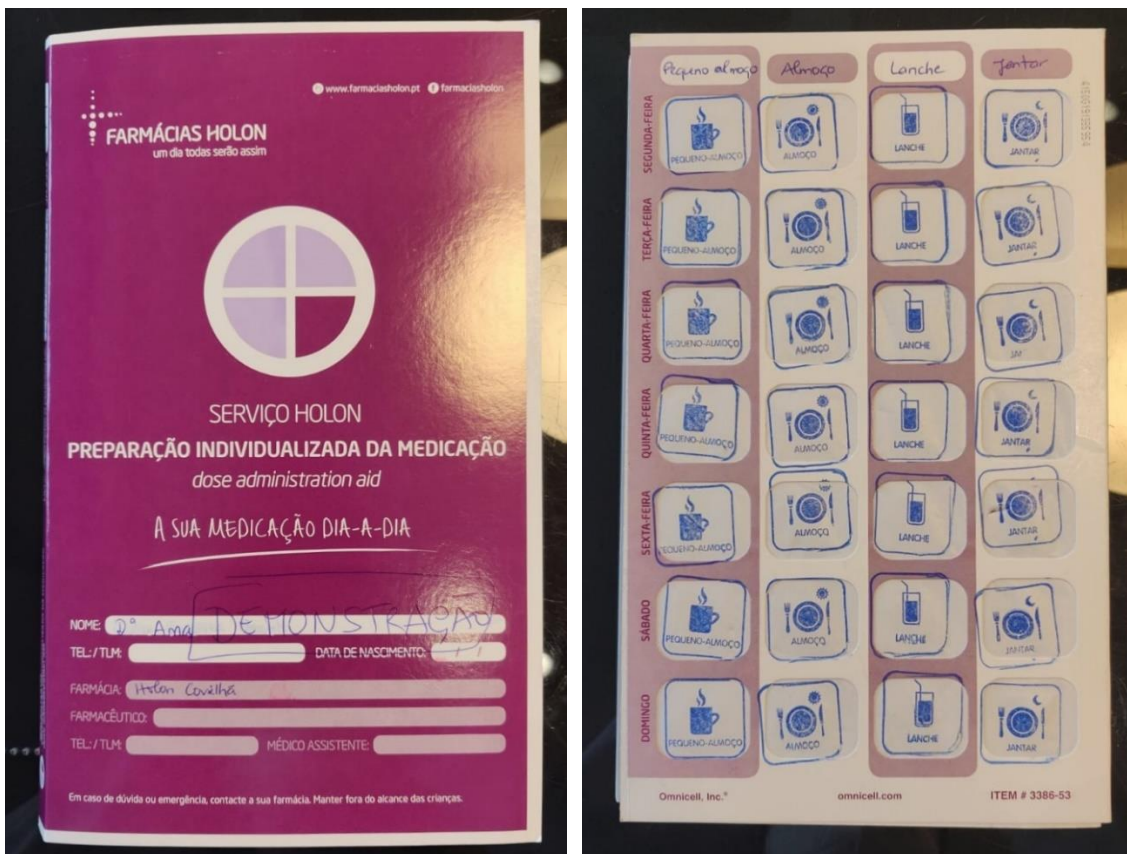
Anexo 4 – Situações clínicas passíveis de automedicação (Anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho).

ANEXO

Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.
Nervoso/psique.....	<ul style="list-style-type: none"> t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio. a) Cefaleias ligeiras a moderadas. b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar. c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio. d) Ansiedade ligeira temporária.
Muscular/ósseo.....	<ul style="list-style-type: none"> e) Dificuldade temporária em adormecer. a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas. d) Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite). e) Dores articulares ligeiras a moderadas. f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites. g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipersecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Ginecológico.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal. e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal. f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exarcebação pré-menstrual. g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareúnia, segura e prurido.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicoso—terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

Anexo 5 – Fotografias de um PIM para demonstração do serviço aos utentes.



Anexo 6 – Questionário fornecido pelo grupo Holon, adaptado do The Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form, para a avaliação do grau de risco de diabetes mellitus tipo 2.

DIABETES



FARMÁCIAS HOLON
um dia todas serão assim

QUAL O SEU GRAU DE RISCO?

IDADE

- Menos de 45 anos [0]
 45 - 54 anos [2]
 55 - 64 anos [3]
 Mais de 64 anos [4]

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (Kg/m²)

- Menos de 25 [0]
 25 - 30 [1]
 Mais de 30 [3]

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Já tomou alguma vez, de forma regular, medicamentos para a hipertensão arterial?

- Sim [2]
 Não [0]

MEDIDA DA CINTURA

(normalmente ao nível do umbigo)

HOMEM

- Menos de 94 cm [0]
 94 - 102 [3]
 Mais de 102 cm [4]

MULHER

- Menos de 80 cm [0]
 80 - 88 [3]
 Mais de 88 cm [4]

GLICEMIA

Alguma vez teve hiperglicemia, ou seja, açúcar elevado no sangue (ex. num exame de saúde, num período de doença, durante a gravidez)?

- Sim [5]
 Não [0]

ATIVIDADE FÍSICA

Pratica, diariamente, atividade física pelo menos durante 30 minutos, no trabalho e/ou durante o tempo livre (incluindo atividades da vida diária)?

- Sim [0]
 Não [2]

DIETA

Com que regularidade come vegetais ou fruta?

- Todos os dias [0]
 Por vezes [1]

HISTÓRIA FAMILIAR

Tem algum membro da família próximo, ou outros familiares, quem tenha sido diagnosticado diabetes (tipo 1 ou 2)?

- Não [0]
 Sim (AVÓS, TIOS OU PRIMOS EM PRIMEIRO GRAU) [3]
 Sim (PAIS, IRMÃOS, FILHOS) [5]

RESULTADO OBTIDO [somatório de todas as respostas]

AVALIAÇÃO DA GLICEMIA CAPILAR (mg/dL)

Jejum Pós-prandial

CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE RISCO

- <7 **RISCO BAIXO** • Estima-se que 1 em 100 pessoas desenvolverá a doença, dentro de 10 anos.
- 7-11 **RISCO LIGEIRO** • Estima-se que 1 em 25 pessoas desenvolverá a doença, dentro de 10 anos.
- 12-14 **RISCO MODERADO** • Estima-se que 1 em cada 6 pessoas desenvolverá a doença, dentro de 10 anos.
- 15-20 **RISCO ELEVADO** • Estima-se que 1 em cada 3 pessoas desenvolverá a doença, dentro de 10 anos.
- >20 **RISCO MUITO ELEVADO** • Estima-se que 1 em cada 2 pessoas desenvolverá a doenças, dentro de

NOTA O questionário "Diabetes - Qual o seu grau de risco?" é adaptado do The Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form.



Anexo 7 – Prescrição médica relativa a uma solução oral de cloridrato de propranolol (10 mg/mL).





Utente:			
Telefone:	R.C.:		
Entidade Responsável: SNS			
N.º de Beneficiário:			
	Especialidade: CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA		
Telefone:			
R_x DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica	
1 solução oral de cloridrato de propranolol, 10MG/ML, 100ML, FSA 2 Duas			
Posologia: Duração Prolongada, 1ML DE 8H/8H ORAL		* 7 9 8 8 0 3 0 *	
2			
3			
4			
Validade: 30 dias			
Data : 2021-03-05		(assinatura do Médico Prescritor)	

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica, v2.4.0 - SPMS, EPE.

Anexo 8 – Prescrição médica relativa a pomada de vaselina salicilada.

Receita Médica N^o

Utente: _____ Telefone: _____ R.C.: _____ Entidade Responsável: SNS N ^o de Beneficiário: _____	 MM	
	Especialidade: PNEUMOLOGIA Telefone: _____	
R _x DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1 100 g de pomada contém 30 g de Ácido salicílico Posologia: Vaselina salicilada, 1x/dia	1 Uma	 * 9 9 9 9 9 *
2		
3		
4		
Validade: 30 dias Data: 2021-04-13	(Assinatura do Médico Prescritor)	

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - V7.4.0 - SPMS, EPE.

Anexo 9 – Documento em formato Excel relativo à solução oral de cloridrato de propranolol a 10 mg/mL (medicamento manipulado).

<p>Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três Lagos 16 - 6230-421 Fundão 275771055 farmacia.diamantino@grupo-hdon.pt</p> <p>Solução Oral de Propranolol a 10 mg/ml Inderal 40 mg - 18 comprimidos (720mg Propranolol) Água Purificada - 8,8 ml Essência de Banana - 1 gota Xarope Comum - qbp 72 ml</p> <p>Excipientes de menção obrigatória: Lactose/ Carbonato de cálcio/ Gelatina/ Carnaúba</p> <p>Estimato de Magistral/ Hipomelose/ Gliceril Dicitado de Tênio 100 ml de Solução Propranolol a 10mg/ml contém 1000 mg de Propranolol</p> <p>Quantidade dispensada: 72 ml</p>	<p>Utente: Médico: Instituição: Posologia: 1 ml de 8h/8h</p> <p>CNP: 7988039 PVP: 23,99 euros Medicamento Participado pelo SNS: SIM</p> <p>Lote: 55_2021 Data de Preparação: 14/04/2021 Prazo de Utilização: 27/04/2021</p> <p>Condições de Conservação: Conservar ao abrigo da luz</p> <p>Precauções: Agitar antes de usar / Uso Oral Manter fora da vista e do alcance das crianças</p>	<p>Precauções: Agitar antes de usar Manter fora da vista e do alcance das crianças Uso oral Aplicação auricular Uso tópico</p> <p>(1) Referência Monografia Fórmula Oficial OU Descrição da Fórmula Magistral de Fórmula Oficial: Códigos Esquemas de prescrição, habilitação, assinatura e contacto em % (m/v)</p> <p>Condições de Conservação: Conservar ao abrigo da luz Conservar à Temperatura Ambiente Conservar no frigorífico</p>
--	---	---

Nº de Lote do Medicamento Manipulado	Data da preparação	Operador	Nome do cliente	Contacto do cliente	Nome do prescriptor	Medicamento	Quantidade total do medicamento (ml)
55_2021	14/04/2021	Mariana Guia				Solução oral de cloridrato de propranolol 10mg/ml	72 ml

Matérias-primas	Lote / Validade	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade pesada	Operador	Supervisor
Inderal 40 mg	02726/ 04-2023	Astrazeneca	FPIX	1000 mg	720 mg - 18 comp	Mariana Guia	Natália
Xarope Comum	01123/ 11-2022	Labchem	FPIX	qbp 100 ml	qbp 72 ml	Mariana Guia	Natália
Essência de banana	2830529/ 02-2022	Labchem	FPIX	1 gota	1 gota	Mariana Guia	Natália
Água Purificada	001/021/0/ 01-2022	Dimor	FPIX	11,1 ml	8,8 ml	Mariana Guia	Natália

Técnica de preparação	Operador	Supervisor
1. Verificar o estado de limpeza da bancada e do material a utilizar	Mariana Guia	Natália
2. Desinfectar com álcool a 70º a bancada de trabalho e o material a utilizar	Mariana Guia	Natália
3. Pulverizar em almofariz 18 comprimidos de Inderal a 40 mg até obter um pó fino e homogéneo	Mariana Guia	Natália
4. Adicionar aos poucos 8,8 ml de água purificada e misturar com o pilão até obter uma solução homogénea	Mariana Guia	Natália
5. À mistura anterior adicionar 10 ml de Xarope Comum e homogeneizar	Mariana Guia	Natália
6. Transferir todo o conteúdo do almofariz para uma proveta graduada	Mariana Guia	Natália
7. Lavar o almofariz e o pilão com 10 ml de Xarope Comum e transferir para a proveta graduada	Mariana Guia	Natália
8. Adicionar 1 gota de Essência de Banana e homogeneizar	Mariana Guia	Natália
9. Perfezer o Volume a 72 ml com Xarope Comum e homogeneizar	Mariana Guia	Natália

Desenvolvimento de um ensaio para a avaliação *ex vivo* da toxicidade local de preparações nasais

10. Verificar o pH e se necessário corrigir. Realizar os ensaios de verificação previstos no FGP. Acondicionar e rotular	Mariana Guia	Natália
11. Lavar e secar o material utilizado.	Mariana Guia	Natália

Embalagem

Tipo de embalagem	Capacidade do recipiente	Nº de lote	Origem	Operador
Frasco de ambar escuro e rolhado	100 ml		Plural	Mariana Guia

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Supervisor	Aprovado	Rejeitado
Cor	Rosa	Conforme	Natália	Natália	
Odor	A banana	Conforme	Natália		
Aspecto	Solução Rosa Homogénea	Conforme	Natália		
ph	3-3,5	Conforme	Natália		
Varição de massa	mais ou menos 72 ml	Conforme	Natália		

Aprovação do Diretor Técnico ou Substituto

Aprovado	Data
Natália	14/04/2021

Matérias-primas	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (sem IVA)	Quantidade unitária	Preço da quantidade unitária	Quantidade pesada	Factor multiplicativo	Preço da matéria prima usada na preparação
Inderal 40 mg	60	2,7	1	0,045	18	1	0,81
Xaropa Comum	1000	5,07	1	0,00507	72	1,9	0,653376
Essência de Banana	100	5,08	1	0,0508	1	2,2	0,11176
Água Purificada	1000	1,09	1	0,00109	8,8	2,2	0,0211024
			1	#DIV/0!			#DIV/0!
			1	#DIV/0!			#DIV/0!
			1	#DIV/0!			#DIV/0!
			1	#DIV/0!			#DIV/0!
						Subtotal A	1,6364384

Honorários de Manipulação	Forma Farmacéutica	Quantidade	Factor F (euros)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Solução		5,05	3	15,15
Valor adicional			5,05		0
				Subtotal B	15,15

Material de embalagem	Preço de aquisição sem IVA	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor	
Frasco de vidro escuro rolhado	0,52	1	1,2	0,624	
			1,2	0	
			1,2	0	
			1,2	0	
				Subtotal C	0,624

Preço final do Manipulado:	1,3 x (A+B+C)	22,63356992
	(+) IVA	1,359014195
	Preço Final	23,99158412

Anexo 10 – Documento em formato Excel relativo à pomada de vaselina salicilada (medicamento manipulado).

Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três Irmãos 16 - 6230-421 Fundão 275711055 farmacia.diamantino@grupo-holon.pt		Utente: Médico: Instituição: Posologia: APLICAR 1 VEZ AO DIA CNP: PVP: 25,65€ Medicamento Participado pelo SNS: N	
VASELINA SALICILADA A 30% ÁCIDO SALICÍLICO - 30 (TRINTA) GRAMAS VASELINA - 70 (SETENTA) GRAMAS		Lote: 58_2021 Data de Preparação: 14/04/2021 Prazo de Utilização: 14/07/2021 Condições de Conservação: A TEMPERATURA AMBIENTE E AO ABRIGO DA LUZ E DA HUMIDADE	
Excipientes de menção obrigatória: 100 G de ... VASELINA SALICILADA A 30% contém 30 g de A Quantidade dispensada:		Precauções: Manter fora da vista e do alcance das crianças Uso externo Uso oral Uso tópico	
(1)Referência Monografia Fórmula Oficial OU Descrição da Fórmula Magistral Se Fórmula Oficial: Contém: Excipientes de menção obrigatória e respetiva concentração em % (m/v)			
Condições de Conservação: Conservar ao abrigo da luz Conservar à Temperatura Ambiente Conservar no frigorífico			

Nº de Lote do Medicamento Manipulado	Data da preparação	Operador	Nome do cliente	Contacto do cliente	Nome do prescriptor	Medicamento	Quantidade total do medicamento (ml)
58_2021	14/04/2021	Mariana Guia				Vaselina Salicilada a 30%	100

Matérias-primas	Lote / Validade	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade pesada	Operador	Supervisor
Ácido Salicílico	RAS1717500/24-06-2022	LABCHEM	FP IX	30	30	MARIANA GUIA	NATÁLIA
Vaselina	R16900/04-2022	LABSOLVE	FP IX	70	70	MARIANA GUIA	NATÁLIA

Técnica de preparação	Operador	Supervisor
1. VERIFICAR O ESTADO DE LIMPEZA DA BANCADA E DO MATERIAL A UTILIZAR	MARIANA GUIA	NATÁLIA
2. EM BALANÇA DE PRECISÃO PESAR 30 GRAMAS DE ÁCIDO SALICÍLICO PARA CAPSULA DE PORCELANA	MARIANA GUIA	NATÁLIA
3. EM BALANÇA DE PRECISÃO PESAR 70 GRAMAS DE VASELINA SÓLIDA PARA CAPSULA DE PORCELANA	MARIANA GUIA	NATÁLIA
4. COM AUXÍLIO DO PILÃO PULVERIZAR O ÁCIDO SALICÍLICO PESADO EM 2. ATÉ OBTER UM PO FINO	MARIANA GUIA	NATÁLIA
5. COM AUXÍLIO DO UNGUATOR INCORPORAR O ÁCIDO SALICÍLICO NA VASELINA. MISTURAR DURANTE 1 MINUTO A UM NÚMERO INTERMÉDIO DE ROTAÇÕES POR MINUTO. DEIXAR REPOUSAR 1 MINUTO	MARIANA GUIA	NATÁLIA
6. REPETIR O DESCRITO NO PONTO 5 ATÉ OBTER UMA POMADA HOMOGÉNEA	MARIANA GUIA	NATÁLIA
7. PROCEDER AOS ENSAIOS DE VERIFICAÇÃO CONSTANTES NO FGP	MARIANA GUIA	NATÁLIA
8. ACONDICIONAR E ROTULAR	MARIANA GUIA	NATÁLIA
9.		

Anexo 11 - Tabela A3 - Plano de Estágio em Farmácia Hospitalar e respetivos orientadores.

Plano de Estágio em Farmácia Hospitalar 2021 – Mariana Guia		
Semanas	Serviços	Orientadores
Semana 1 e 2 24 de maio – 4 de junho	Adaptação ao Serviço	Dra. Cristina Dinis
	Conhecimento da Medicação Hospitalar	
Semana 3 7 de junho – 11 de junho	Distribuição / Dose Unitária	Dra. Beatriz Juanes
		Dra. Isabel Campos
		Dra. Joana Santos
		Dr. António Lopes
	Reembalagem	Dra. Conceição Quinaz
Semana 4 14 de junho – 18 de junho	Gestão de Compras / Gestão de Serviço	Dr. Jorge Aperta
	Vacinação	Dra. Célia Bidarra
Semana 5 21 de junho – 25 de junho	Distribuição / Dose Unitária - Execução	Dra. Anabela Canotilho
		Dra. Isabel Campos
		Dra. Joana Santos
		Dr. António Lopes
Semana 6 28 de junho – 2 de julho	Cuidados Primários	Dra. Conceição Quinaz
	Controle de Estupefacientes, Psicotrópicos, Benzodiazepinas, Hemoderivados e Manipulados	Dra. Isabel Silva
		Dra. Conceição Quinaz
Semana 7 5 de julho – 9 de julho	Área Branca (Citotóxicos)	Dra. Cristina Dinis
	Ambulatório	Dra. Isabel Silva

Anexo 12 – Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, necessário para a aquisição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos.

Anexo VII

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____/____

Nota de Encomenda N.º _____/____



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

Requisita-se a _____

Substâncias activas e suas preparações				Quantidade	
Número de código	Designação	Forma farmacêutica	Dosagem	Pedida	Fornecida



Carimbo da entidade requisitante _____ N.º de insc. na O. F. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Data ____/____/____ _____ (assinatura legível)	Director Técnico ou Farmacêutico Responsável, _____ N.º de insc. na O. F. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Data ____/____/____ _____ (assinatura legível)
Carimbo da entidade fornecedora _____ N.º de insc. na O. F. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Data ____/____/____ _____ (assinatura legível)	Director Técnico, _____ N.º de insc. na O. F. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Data ____/____/____ _____ (assinatura legível)

Anexo 13 – Lista de Medicamentos de Alerta Máximo existentes nos SF do HSM.

	PROCEDIMENTO INTERNO	
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo	
	Data de Emissão:	Data de Revisão:

Classes de medicamentos	Medicamentos
Agonistas adrenérgicos intravenosos	Adrenalina 1mg/1ml
	Dobutamina 250mg/20ml
	Dopamina 200mg/5ml
	Efedrina 50mg/1ml
	Isoprenalina 0,2mg/1ml
	Noradrenalina 10mg/10ml
Antagonistas adrenérgicos intravenosos	Esmolol 100mg/10ml
	Propranolol 1mg/1ml
Anestésicos gerais administrados por via inalatória e intravenosos	Cetamina 500mg/10ml
	Diazepam 10mg/2ml
	Desflurano Líquido Inalatório 240ml
	Etomidato 20mg/10ml
	Oxido Nítrico 400ppm (gás p/ inalação)
	Propofol 1% 50ml
	Propofol 10mg/ml 20ml
	Propofol 2% 50ml
Sevoflurano Líquido Inalador 250ml	
Antiarrítmicos intravenosos	Tiopental sódico 500mg
	Adenosina 6mg/2ml
	Amiodarona 150mg/3ml
	Atropina 0,5mg/1ml
	Atropina 20mg/20ml
	Lidocaína 1% 20ml
	Lidocaína 2% 2ml
	Lidocaína 2% 20ml
Lidocaína 20% 5ml	
Lidocaína 5% 2ml	
Inotrópicos intravenosos	Digoxina 0,5mg/2ml
	Verapamilo 5mg/2ml
Sedativos intravenosos de ação moderada	Dexmedetomidina 200mcg/2ml
	Dexmedetomidina 1mg/10ml
	Midazolam 50mg/10ml
Bloqueadores neuromusculares	Midazolam 15mg/3ml
	Atracúrio Besilato 25mg/2,5ml
	Atracúrio Besilato 50mg/5ml
	Cisatracúrio Besilato 10mg/5ml
	Rocurónio Brometo 50mg/5ml
Suxametónio 100mg/2ml	
Análogos da vasopressina intravenosos	Desmopressina 4mcg/1ml
	Terlipressina 1mg



Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Agentes Antitrombóticos	
Anticoagulantes	Acenocumarol 4mg
	Enoxaparina Sódica 100mg/1ml
	Enoxaparina Sódica 80mg/0,8ml
	Enoxaparina Sódica 60mg/0,6ml
	Enoxaparina Sódica 40mg/0,4ml
	Heparina Sódica 20 UI/ml
	Heparina Sódica 25000 UI/5ml
Inibidores do fator Xa	Varfarina 5mg
	Fondaparinux Sódico 2,5mg/0,5ml
Inibidores diretos da trombina	Ribaroxabano 10mg
	Dabigatrano 110mg
Trombólíticos	Dabigatrano 75mg
	Alteplase 2mg/2ml
	Alteplase 10mg IV
	Alteplase 50mg IV
	Tenecteplase 8000 UI
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	Tenecteplase 10000 UI
	Ácido Acetilsalicílico 100mg
	Alprostadilo 0,02mg IV
	Alprostadilo 0,05/1ml
	Clopidogrel 300mg
	Clopidogrel 75mg
	Eptifibatida 20mg/10ml
	Eptifibatida 75mg/100ml
	Ticlopidina 250mg



Soluções Cardioplégicas	Nitroprussiato de Sódio 50mg IV
Soluções para diálise peritoneal e soluções para hemodiálise	Solução Hemof Lactato 3 MMOL/L Sac 4750ml Hemodi IV
	Solução Polielect sem cálcio 5000ml Hemodi IV

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO	
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo	
	Data de Emissão: _____ Data de Revisão: _____	



Citotóxicos de uso parenteral ou oral
BCG 81 mg po susp inj amp ivesical
Bevacizumab 100 mg/4 ml sol inj fr iv
Bevacizumab 400 mg/16 ml sol inj fr iv
Capecitabina 150 mg comp
Capecitabina 500 mg comp
Carboplatina 150 mg/15 ml sol inj fr iv
Carboplatina 450 mg/45 ml sol inj fr iv
Cetuximab 100mg/50ml sol inj fr iv
Ciclofosfamida 1000 mg po sol inj fr iv
Ciclofosfamida 500 mg po sol inj fr iv
Cisplatina 100 mg/100ml sol inj fr iv
Cisplatina 50 mg/50 ml sol inj fr iv
Docetaxel 20 mg sol inj fr iv
Docetaxel 80 mg sol inj fr iv
Doxorrubicina 10 mg po susp inj fr iv
Doxorrubicina 50 mg po susp inj fr iv
Epirubicina 10 mg/2 ml sol inj fr iv ivesical
Epirubicina 50 mg/25 ml sol inj fr iv ivesical
Erlotinib 100 mg comp
Erlotinib 150 mg comp
Erlotinib 25 mg comp
Etoposido 100 mg caps
Etoposido 20 mg/ml sol inj fr 5 ml iv
Fludarabina 50 mg po sol inj fr iv
Fluorouracilo 5 g / 100ml sol inj ia iv fr
Gemcitabina 1000 mg sol inj fr iv
Gemcitabina 200 mg sol inj fr iv
Irinotecano 300mg/15ml sol inj fr iv
Irinotecano 40 mg/2 ml sol inj fr 2 ml iv
Metotrexato 50 mg/2 ml sol inj fr ia im it iv
Oxaliplatina 100mg/20ml sol inj fr iv
Oxaliplatina 5 mg/ml sol inj fr 10 ml iv
Panitumumab 20 mg/ml sol inj fr 20 ml iv
Pemetrexedo 100mg po conc sol inj fr iv
Pemetrexedo 500 mg po conc sol inj fr iv
Topotecano 0,25mg caps
Topotecano 1mg caps
Vinorelbina 20 mg caps
Vinorelbina 30 mg caps

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos para administração por via epidural ou intratecal	Bupivacaína 50mg/10ml epidural
	Bupivacaína Hipervarica 20mg/4ml intratecal
	Levobupivacaína 25mg/10ml epidural intratecal
	Levobupivacaína 50mg/10ml epidural intratecal
	Ropivacaína 2mg/ml 20ml epidural perineural
	Ropivacaína 7,5mg/ml 20ml epidural perineural
	Sufentanilo 0,01mg/2ml epidural
Insulinas (subcutâneas e intravenosas) e antiabéticos orais	Insulina Detemir 100 U/ml
	Insulina Glargina 100 U.I./ml
	Insulina Glulisina 100 U.I./ml
	Insulina HUM 100 U.I./ml ação curta
	Insulina HUM + Isofanica 30+70 U.I./ml
	Insulina Isof 100 U.I./ml ação intermédia
Analgésicos opióides intravenosos, transdérmicos e de uso oral (incluindo pós para concentrados para soluções e formulações de libertação imediata ou prolongada)	Buprenorfina 35mcg/h selo
	Buprenorfina 52,5mcg/h selo
	Buprenorfina 70mcg/h selo
	Fentanil 100mcg comp sublingual
	Fentanil 100mcg/h selo
	Fentanil 200mcg comp sublingual
	Fentanil 12,5mcg/h selo
	Fentanil 25mcg/h selo
	Fentanil 50mcg/h selo
	Fentanil 75mcg/h selo
	Morfina 100mg ação longa comp
	Morfina 10mg ação longa comp
	Morfina 10mg/5ml ampolas bebíveis
	Morfina 30mg ação longa comp
	Morfina 60mg ação longa comp
	Tapentadol 50mg comp LP
	Tapentadol 100mg comp LP
	Tapentadol 150 mg comp LP
	Tapentadol 200mg comp LP
	Soluções para nutrição parentérica
Bolsa AP 9-10G N 1250-1500ml com eletrólitos	
Bolsa AP 9-10G 1250-1500ml sem eletrólitos	
Meios de contraste intravenoso (contrastos iodados)	Azul tripan 0,055% sol oftalm 0,75ml seringa



Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista Medicamentos de Alerta Máximo		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Água estéril para inalação e irrigação, em embalagens de volume igual ou superior a 100ml	Água Bidestilada para irrigação 3000ml
	Água destilada para lavagem 100ml
	Água destilada para lavagem 500ml
	Água destilada para lavagem 1000ml
Cloreto de Sódio hipertónico (superior a 0,9%), solução injetável	Cloreto de sódio 20% sol inj fr 20 ml iv
Glicose hipertónica (20% ou superior), solução injetável	Glucose 20% 500ml
	Glucose 30% 20ml
	Glucose 30% 500ml
Cloreto de Potássio concentrado para solução de perfusão	Cloreto de Potássio 7,45% 10ml
Fosfato monopotássico, solução injetável	Fosfato monopotássico 1,36g/10ml
Sulfato de magnésio, solução injetável	Sulfato de magnésio 20% 10ml
Anfotericina B (forma lipossómica e convencional)	Anfotericina B lipossómica 50mg IV
Oxitocina, solução injetável	Oxitocina 5 U.I./1ml
Prometazina, solução injetável	Prometazina 50mg/2ml
Metotrexato, comprimido	Metotrexato 2,5mg



Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Anexo 14 – Lista de Medicamentos LASA existentes nos SF do HSM.

	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista de medicamentos LASA		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos LASA	
Aciclovir	GANciclovir
aDRENAlina	aTROPina/ aDENOSina
ALfentanilo	fentanilo/ SU fentanilo/ REM fentanilo/ FLUMAZ enilo
ALPRazolam	BROT izolam/ CLO xazolam/ MEX azolam/ MID azolam/
aloPURINol	hal OPERID ol
amiNOFILina	amio DAR ona/ am LODIP ina
BETAmetasona	DEXA metasona
BU pivacaína	LEVO buvicaína/ ROPI vacaína/ MEPI vacaína/ LIDO caína
CaLCTRIol	ca RVEDI ol/ BISOPRO iol
CAPTO pril	LISINO pril/ ENAL april/ RAMI pril
ciclo SPORINA	Ciclo FOSFAMIDA
cLARITROM icina	CIPRO floxacina
clomiPRAMINA	cloro PROMAZ ina
CLON azepam	BROM azepam/ Diazepam/ FLUR azepam/ LOR azepam/ OX azepam
clo NID ina	clo ZAP pina/ cloni X ina
DOBU tamina	DOP amina
DUL oxetina	FLU oxetina/ PAR oxetina
flu VOXAM ina	flu VOXAM ina
flu VOXAM ina	flu FENAZ ina
ge MCITAB ina	ge NTAMIC ina
gli BENCLAM ida	gli CLAZ ida
in FLIX imab	ADALIM umab/ OMAL izumab/ ritUX imab/ TOCILIZU mab
lam IVUD ina	lam OTRIG ina
levo MEPROMAZ ina	levo TIROX ina
met FORMINA	met RONIDAZOL
MIFE pristone	MISO prostol
morfina	HIDRO morfona
ni MO dipina	ni FE dipina
OLANZ apina	QUET iapina
OME prazol	PANTO prazol/ ESome prazol
predniso L ona	prednisona
prop RANO lol	prop OF ol
rifa MI cina	rifa MI cina/ rifa XI mina/ rifa BUT ina
SIN vastatina	ROSU vastatina
sulfa DI azina	sulfa SSAL azina
TOCILIZU mab	ADALIM umab/ OMAL izumab/

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Drª. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

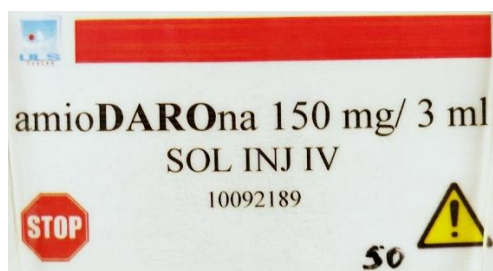
	PROCEDIMENTO INTERNO		
	Lista de medicamentos LASA		
	Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos LASA Antibacterianos	
Cefalosporinas	cef AZOLINA
	cef OXITINA
	cef RADINA
	cef TAZIDIMA
	cef TRIAXONA
	cef UROXIMA
Quinolonas	cef OTAXIMA
	CIPRO floxacina
	LEVO floxacina
	MOXI floxacina
	NOR floxacina
	Ofloxacina




Medicamentos LASA Tratamento do Cancro	
BEVAC izumab	TRASTU zumab
CARBO platina	CIS platina/ OXAL iplatina
CICLO fosfamida	Ifosfamida
DOCE taxel	PACL itaxel

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr ^a . Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Anexo 15 – Etiqueta de uma solução injetável de amiodarona.



Anexo 16 – Cartão de utente para registo das dispensas de medicamentos em ambulatório.

 Utente: _____ Médico: _____ Consulta: _____ Nº Processo: _____ Nº Cartão Cidadão: _____	 Serviços Farmacêuticos	<p>ULS Guarda Serviços Farmacêuticos Horário: 9:00 - 20:00 horas Contacto: 271 205 344</p>  <p>Av. Rainha D. Amélia 6301-857 Guarda</p>
--	--	--

TERAPÊUTICA PRESCRITA			
Fármaco	Data	Quantidade Dispensada	Farmacêutico

Anexo 17 – Formulário para registo interno referente ao registo mínimo dos doentes sob Terapêutica Biológica.



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Registo Mínimo dos doentes sob Terapêutica Biológica

Nome _____

Iniciais _____

Processo nº _____

Data de nascimento ___/___/___

Género _____

Entidade Responsável _____

Número de beneficiário _____

Localidade de residência _____

Contacto telefónico _____

Diagnóstico AR ___
EA ___
AP ___
AIJ ___
PP ___

Data do diagnóstico ___/___/___

Terapêutica prescrita _____

Data de início da terapêutica actual _____

Médico Responsável _____

Consulta Especializada Certificada _____

Local de prescrição _____

Dispensa de Biossimilar _____

Data ___/___/___

(Farmacêutica)

Anexo 18 – Formulário de “movimentos de produtos farmacêuticos para o exterior”.



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS
MOVIMENTOS DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS
PARA O EXTERIOR

Destinatário

Entidade responsável

N.º Beneficiário

Patologia

Despacho n.º 18419/2010, de 13/12, publicado no DR, 2ª série

Venda (produto de venda exclusiva hospitalar)

Medicamento	Quantidade	Preço Unitário
	Total	0,00 €

A Farmacêutica,

----/-----/2021

Anexo 19 – Lista de medicamentos estipulados para o serviço de psiquiatria em regime de entrega ao domicílio.

PSIQUIATRIA	
Medicamento	Quantidade
ARIPRAZOL 400 MG/1,9 ML PO SUSP INJ LP FR IM	
FLUPENTIXOL DECANOATO 100 MG/ML SOL INJ FR 1 ML IM	
FLUPENTIXOL DECANOATO 20MG/ML SOL INJ FR 1 ML IM	
halOPERIDol DECANOATO 100 MG/ML SOL INJ 1 ML IM	
halOPERIDol DECANOATO 50 MG/ML SOL INJ 1 ML IM	
PALIPERIDONA 50 MG SUSP INJ LP SER IM	
PALIPERIDONA 100 MG SUSP INJ LP SER IM	
PALIPERIDONA 150 MG SUSP INJ LP SER IM	
PALIPERIDONA 175MG SUSP INJ LP SER 0,875ML IM	
PALIPERIDONA 263MG SUSP INJ LP SER 1,315ML IM	
PALIPERIDONA 350MG SUSP INJ LP SER 1,75ML IM	
PALIPERIDONA 525MG SUSP INJ LI SER 2,625ML IM	
PALIPERIDONA 75 MG SUSP INJ LP SER IM	
RISPERIDONA 25 MG PO SUSP INJ FR IM	
RISPERIDONA 37.5 MG PO SUSP INJ FR IM	
RISPERIDONA 50 MG PO SUSP INJ FR IM	
ZUCLOPENTIXOL 200MG/1 ML SOL INJ IM	

Anexo 20 – Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, necessário para a requisição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos
do

SERVIÇO _____
SALA _____

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) Data ____/____/____ N.º Mec. _____
--	--	--

Anexo 21 – Tabelas para verificação dos níveis de *stock* de estupefacientes e psicotrópicos.

2021


Data	Medicamento	Stock Excel	Contagem Física	Fora Validade	Cons. Dor	Total	Stock Inf
08/07/2021	Alfentanil 1mg/2ml amp						
08/07/2021	Buprenorfina 35mcg/h selo						
08/07/2021	Buprenorfina 52,5mcg/h selo						
08/07/2021	Buprenorfina 70mcg/h selo						
08/07/2021	Clonazepam 0,5mg comp						
08/07/2021	Clonazepam 1mg/ml amp						
08/07/2021	Clonazepam 2mg comp						
08/07/2021	Cocaina 20g pasta						
08/07/2021	Fenobarbital 100mg comp						
08/07/2021	Fenobarbital 100mg/1ml amp						
08/07/2021	Fenobarbital 200mg/2ml amp						
08/07/2021	Fenobarbital 15mg comp						
08/07/2021	Fentanil 0,25mg/5ml amp						
08/07/2021	Fentanil 100mcg comp sublingual						
08/07/2021	Fentanil 100mcg/h selo						
08/07/2021	Fentanil 200mcg comp sublingual						
08/07/2021	Fentanil 200mcg película bucal						
08/07/2021	Fentanil 12,5mcg/h selo						
08/07/2021	Fentanil 25mcg/h selo						
08/07/2021	Fentanil 50mcg/h selo						
08/07/2021	Fentanil 75mcg/h selo						
08/07/2021	Morfina 10mg acção longa comp						
08/07/2021	Morfina 100mg acção longa comp						
08/07/2021	Morfina 10mg/ml amp						
08/07/2021	Morfina 20mg/ml Sol oral 20ml						
08/07/2021	Morfina 30mg acção longa comp						
08/07/2021	Morfina 60mg acção longa comp						
08/07/2021	Petidina 50mg/2ml amp						
08/07/2021	Remifentanil 5mg amp						
08/07/2021	Sufentanil 0,01mg/2ml amp						
08/07/2021	Tapentadol 100mg comp LP						
08/07/2021	Tapentadol 200mg comp LP						
08/07/2021	Tapentadol 50mg comp LP						

2021

Data	Medicamento	Stock Excel	Contagem Física	Fora Validade	Total	Stock Inf
08/07/2021	Alprazolam 0,25mg comp					
08/07/2021	Alprazolam 0,5mg comp					
08/07/2021	Bromazepam 1,5mg comp					
08/07/2021	Bromazepam 3mg comp					
08/07/2021	Brotizolam 0,25mg comp					
08/07/2021	Clorazepato dipotassico 5mg caps					
08/07/2021	Clobazam 10mg					
08/07/2021	Cloxacolam 2mg comp					
08/07/2021	Diazepam 10mg comp					
08/07/2021	Diazepam 10mg/2ml amp					
08/07/2021	Diazepam 5mg comp					
08/07/2021	Diazepam 5mg/2,5ml enema					
08/07/2021	Diazepam 10mg/2,5ml enema					
08/07/2021	Flurazepam 15mg caps					
08/07/2021	Flurazepam 30mg caps					
08/07/2021	Loflazepato etilo 2mg comp					
08/07/2021	Lorazepam 1mg comp					
08/07/2021	Lorazepam 2,5mg comp					
08/07/2021	Mexazolam 1mg comp					
08/07/2021	Midazolam 15mg comp					
08/07/2021	Midazolam 15mg/3ml amp					
08/07/2021	Midazolam 50mg/10ml amp					
08/07/2021	Oxazepam 15mg comp					
08/07/2021	Oxazepam 50mg comp					
08/07/2021	Zolpidem 10mg comp					

Anexo 22 – Impresso para a requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados.

Número de série 2207831 VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL _____
 SERVIÇO _____

Médico _____ <small>(Nome legível)</small> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <small>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small> <small>Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.</small>	QUADRO A
---	---	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

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

I. Instruções relativas à documentação: <small>(a preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente)</small> A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO) , é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</u>	QUADRO D
II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante; b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).	

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo 23 – Etiqueta de um medicamento citotóxico.

Proc/Nome:	[REDACTED]		
Ciclo: 4	Dia: 1	Carboplatina + Vinorelbina c/ Granisetron*	
3	Citotoxico		
CARBOplatina 600 mg 60 mL			
Glucose 5% (Dextrose) 500 mL			
Volume total: 560 mL			
Dose Unica		Hora(Prep): 12:05 06-07-2021	
Duração: 1h00	Veloc: 560 ml/h	Via: IV	
Estab.: 07/07/2021 12:05:14	Cons.: 2°C a 8°C		11:42 06-07-2021

Anexo 24 – Fichas de preparação de uma solução oral de Furosemida 2 mg/mL, xarope comum, uma suspensão para bochechos de Nistatina Composta e uma suspensão oral de nitrofurantoína 5 mg/mL.

Processo - [REDACTED]

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Furosemida 2mg/ml solução oral	

Lote	Data de Preparação	Serviço / Doente
A280621	28 / 06 / 2021	Pediatria

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 100mL	Quantidade pesada
Furosemida 20mg/2mL	K0657	09/2023	Sanofi	10 ampolas	20
Água destilada	20K30 BA1A	10/2023	Baxter	32mL	64 ml
Xarope comum	B090621	07/07/2021	S.F.	48mL	96 mL

Preparação
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Retirar o conteúdo de cada ampola para uma proveta graduada. 3. Adicionar a água destilada e de seguida adicionar o xarope comum. 4. Homogeneizar e verter em frasco opaco. 5. Acondicionar e rotular.

Material utilizado: vareta, proveta.

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Anotações
Frasco âmbar	Proteger da luz, calor e humidade. Conservar no frigorífico.	1 mês	Agitar antes de usar.

Verificação	
Ensaio	Especificação
Características Organolépticas	

Aprovado

Rejeitado

Operador	Data	Supervisor	Data
[Assinatura]	28 / 06 / 2021	[Assinatura]	28 / 06 / 2021

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS
ULS da Guarda, EPE



FUROSEMIDA 2MG/ML solução oral
Proteger da luz. Conservar no frigorífico.

SF.Imp.000.00

Página 1 de 1

Utente: [REDACTED]
 Lote: A280621 Usar até: 28/07/21
 Volume total: [REDACTED] Posologia: [REDACTED]

Dar saída de 6 garrafas de água

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Xarope Comum	



Forma Farmacêutica: Xarope Data de Preparação: 28/06/21
 Lote: B280621 Quantidade a preparar: 2 ml kg
 Nome do doente / serviço: S.F.
 Nome do prescriptor: S.F.

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 2Kg	Quantidade utilizada	Operador
Água destilada	<u>21818 BB1A</u>	<u>01/2024</u>	<u>Baxter</u>	666g	<u>666g</u>	<u>Mariana Gris</u>
Açúcar	<u>214811</u>	<u>—</u>	<u>RAR</u>	1334g	<u>1334g</u>	

Preparação	Operador
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Pesar rigorosamente as quantidades indicadas para cada componente. 3. Adicionar aos poucos o açúcar à água. Dissolver a calor brando (60°C). 4. Acondicionar e rotular.	<u>Mariana Gris</u>

Material utilizado: Balança, banho, copo, vareta

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Advertências
Frasco âmbar Capacidade: _____ Lote: _____	Proteger da luz e humidade. Guardar no frigorífico	1 mês	Utilizar para preparar formulações líquidas.

Rotulagem	Operador
 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS  XAROPE COMUM Conservar no frigorífico. Lote: <u>B280621</u> Usar até: <u>28/07/21</u>	<u>Mariana Gris</u>

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Xarope Comum	

Ensaio	Especificação	Resultado		Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. Características Organolépticas		Conforme	Não Conforme	<i>Francina Guia</i>
1.1. Cor	Solução incolor ou amarela pálida	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Aspeto	Solução límpida e viscosa	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3. Sabor	Solução com sabor muito doce	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Libertado por: <u><i>[Signature]</i></u>		Aprovado <input checked="" type="checkbox"/>	Rejeitado <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

Anotações:

Bibliografia:

- Formulário Galénico Português 2001 – 1ª Adenda (2005)

Processo : XXXXXXXXXX

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Nistatina Composta suspensão para bochechos	

Forma Farmacêutica: Suspensão para Bochechos Data de Preparação: 07/07/21

Lote: A070721 Quantidade a preparar: 550 mL

Nome do doente / serviço: XXXXXXXXXX Oncologia


Nome do prescriptor: _____

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 550 mL	Quantidade utilizada	Operador
Bicarbonato 8,4%	210178 082	12/2022	Braun	83,3 mL	83,3 mL	Manana Gria
Água Destilada	21B18 BB1A	01/2024	Baxter	416,7 mL	416,7 mL	
Nistatina susp.oral	CE51	08/2022	Substipham	30 mL	30 mL	
Lidocaína 2% geleia	2101 CA	02/2023	Sidifarma	20 mL	20 mL	

Preparação	Operador
1. Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador. 2. Medir 20mL de lidocaína gel com uma seringa. 3. Adicionar a lidocaína ao frasco de bicarbonato e agitar até a obtenção de uma suspensão homogénea. 4. Adicionar 30mL de nistatina suspensão e agitar bem. 5. Acondicionar e rotular.	Manana Gria

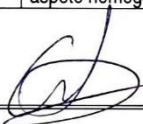
Material utilizado: seringa

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Advertências
Frasco âmbar	Proteger da luz, calor e humidade	10 dias	Agitar antes de utilizar

Rotulagem	Operador
 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS NISTATINA COMPOSTA Suspensão para bochechos Agitar antes de usar. Proteger da luz. Utente: XXXXXXXXXX Lote: <u>A070721</u> Usar até: <u>17/07/2021</u>	Manana Gria

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Nistatina Composta suspensão para bochechos	



--	--

Ensaio	Especificação	Resultado		Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. Características Organolépticas				
1.1. Cor	Suspensão amarelada	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Aspeto	Suspensão com aspeto homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Libertado por: 		Aprovado <input checked="" type="checkbox"/>	Rejeitado <input type="checkbox"/>	
		07/07/2021		

Anotações:

Bibliografia:

dar saída de 26 cápsulas!

	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	
	Guia de Preparação – Nitrofurantoina 5mg/ml suspensão oral	

Lote A010721	Data de Preparação 01 / 07 / 2021	Serviço / Doente Consulta Externa
------------------------	---	---

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 100mL	Quantidade pesada
Nitrofurantoina	19H0021	08/2024	Amdipharm	500 mg (5cáps)	2000 mg (40 cápsulas)
Veículo p/ preparação de suspensões orais	3140621	14/12/21	S.F.	q.b.p. 100 mL	280 mL 1400 mg (14 cápsulas)

*→ 1400 mg
(14 cápsulas)*

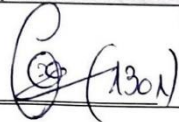
Preparação	
1.	Desinfectar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, utensílios e mãos do manipulador.
2.	Deitar o conteúdo das cápsulas para um almofariz.
3.	Adicionar o veículo ao conteúdo do almofariz.
4.	Transferir para um frasco âmbar.
5.	Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.
6.	Acondicionar e rotular.


Material utilizado: Balança, Almofariz de porcelana, Espátula

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Anotações
Frasco âmbar	Proteger da luz, calor e humidade. Conservar a temperatura ambiente.	2 meses	Agitar antes de utilizar

Verificação	
Ensaio	Especificação
Características Organolépticas	Aspecto homogéneo
	Amarelada

Aprovado Rejeitado

Operador	Data	Supervisor	Data
Marcene Guia	01/07/21		01, 07, 2021


SERVIÇOS FARMACÊUTICOS
NITROFURANTOINA 5mg/ml suspensão oral
 Agitar antes de usar.
 SF: _____
 Utente: _____
 Lote: A010721 Usar até: 1/07/2021
 Posologia: 3,5ml/ml