



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de uma emulsão O/A de
sinvastatina para administração intranasal
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Mariana Carvalho Fernandes

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

Orientadora: Prof. Doutora Adriana O. Santos

Covilhã, junho de 2019

Agradecimentos

Chega assim ao fim mais uma etapa, ao fim destes cinco anos, resta-me agradecer a todas as pessoas que contribuíram para que este momento se pudesse concretizar.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu pai e à minha mãe por todo o esforço e sacrifícios que fizeram para me proporcionarem a realização deste sonho de ser farmacêutica. Ao meu irmão, o meu parceiro de vida, que tem sempre a palavra certa no momento certo. À minha sobrinha Lara, pelas brincadeiras, pelas risadas e por ser a minha maior força mesmo sem dar conta.

Em segundo lugar, quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Adriana Santos, por toda a ajuda, disponibilidade e empenho demonstrados ao longo da realização deste projeto. Quero ainda agradecer à Patrícia Pires por toda ajuda disponibilizada ao longo deste ano.

De seguida, quero agradecer às minhas amigas, que ao longo destes últimos anos têm sido a minha força e nunca me deixaram desistir.

Quero agradecer a toda a equipa da Farmácia Vitória e dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira por todos os ensinamentos e por todos os conhecimentos partilhados comigo. Agradeço a amabilidade com que me receberam e por todos os bons momentos que partilhámos.

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade da Beira Interior e encontra-se dividido em três capítulos.

O primeiro capítulo é referente ao projeto de investigação intitulado “Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal” desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior. O trabalho foi dividido em cinco séries de formulações com diferentes composições, de cada série foi escolhida a melhor preparação, tendo por base o diâmetro hidrodinâmico e o índice de polidispersão, prosseguindo-se o estudo com a formulação selecionada. A formulação final foi preparada em triplicado e caracterizada de forma mais completa, quanto ao diâmetro hidrodinâmico, índice de polidispersão, viscosidade, osmolalidade e potencial zeta. A formulação final obtida tinha todas as características desejadas e com uma elevada dosagem de sinvastatina (55 mg/g de veículo).

No segundo capítulo estão descritas as atividades desenvolvidas em farmácia comunitária ao longo de doze semanas, realizado na Farmácia Vitória, Fundão. Aqui tive a oportunidade de acompanhar todas as etapas do circuito do medicamento, nomeadamente o aprovisionamento, receção de encomendas, armazenamento, aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.

O terceiro capítulo descreve as atividades desenvolvidas ao longo de sete semanas de estágio em farmácia hospitalar realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, Covilhã. Neste contexto pude adquirir conhecimentos e competências em cada uma das áreas principais do hospital: Setor de Farmacotecnia, Setor de Aquisição e Logística, Setor de Ambulatório e Setor de Dose Unitária.

Palavras-chave

Nanoemulsões, administração intranasal, sinvastatina, farmácia comunitária, farmácia hospitalar.

Abstract

This report was written as a part of the subject “Estágio” of the Pharmaceutical Sciences’ Masters Degree of University of Beira Interior and it is divided in three chapters.

The first chapter refers to the research project entitled "Development of an O/ W emulsion of simvastatin for intranasal administration" conducted at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior. The work was divided in five series of formulations with different constitutions, from each series the best preparation was chosen, based on the droplet size and the polydispersity index, and the study was carried on with the selected formulation. The final formulation was prepared in triplicate and characterized for its droplet size, polydispersity index, viscosity, osmolality and zeta potential. The final formulation obtained had all the desired characteristics and a high dosage of simvastatin (55 mg / g vehicle).

The second chapter describes the activities developed in community pharmacy over twelve weeks, at Farmácia Vitória, Fundão. Here I had the opportunity to follow all the stages of the medicine circuit: provision, order reception, storage, dispense and counseling of medicines and other health products.

The third chapter describes the activities developed during a seven-week internship at the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. In this context I was able to acquire knowledge and skills in each of the main areas of the hospital: cytotoxic and compound medicine preparation, acquisition and logistics, ambulatory and unitary dose distribution.

Keywords

Nanoemulsions, intranasal administration, simvastatin, community pharmacy, hospital pharmacy.

Índice

Capítulo 1- Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal

1.	Introdução	1
1.1.	Administração intranasal e entrega ao Sistema Nervoso Central	3
1.2.	Emulsões Nanométricas	3
1.3.	Interesse da Albumina na Entrega ao SNC.....	4
2.	Objetivos	5
3.	Materiais e Métodos.....	6
3.1.	Matérias-primas	6
3.2.	Preparação das Emulsões.....	6
3.2.1.	Séries 1 a 4	6
3.2.2.	Série 5	7
3.3.	Caracterização das Formulações.....	8
3.3.3.	Medição da Osmolalidade	9
3.4.	Análise Estatística	9
4.	Resultados e Discussão	10
4.1.	Série 1	10
4.2.	Otimização dos Ciclos de Extrusão	11
4.3.	Série 2	12
4.4.	Série 3	13
4.5.	Série 4	14
4.6.	Série 5	17
5.	Conclusão	21
6.	Referências bibliográficas	23

Capítulo 2- Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

1.	Introdução	27
2.	Localização, Instalações e Organização da Farmácia Vitória.....	27
2.1.	Localização e Funcionamento	27
2.2.	Instalações	28
2.2.1.	Exterior	28
2.2.2.	Interior	28
2.3.	Recursos Humanos	30
2.4.	Fontes para Consulta Científica	30
2.5.	Sistema Informático	31
3.	Aprovisionamento e Armazenamento.....	32
3.1.	Fornecedores	32
3.2.	Realização de Encomendas	32
3.3.	Receção de Encomendas	33
3.4.	Armazenamento	35
3.5.	Controlo dos Prazos de Validade	36
3.6.	Devoluções	36
4.	Medicamentos e Produtos de Saúde e Bem-estar	37
5.	Dispensa de Medicamentos	38
5.1.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	38
5.2.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial	40
5.3.	Regimes de Comparticipação	41
5.4.	Dispensa de Produtos ao Abrigo de um Protocolo	42
5.5.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Urgência	42
5.6.	Dispensa de Medicamento Genérico.....	42
5.7.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	42
5.8.	Medicamentos de Uso Veterinário	43
6.	Preparação de Medicamentos.....	44
6.1.	Preparação de Medicamentos Manipulados	44

6.2.	Preparações Extemporâneas.....	45
7.	Outros Produtos de Saúde	46
7.1.	Produtos de Dermocosmética e Higiene Corporal	46
7.2.	Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial	46
7.3.	Suplementos Nutricionais e Fitoterapêuticos	47
7.4.	Dispositivos Médicos	48
8.	Serviços de Saúde	48
9.	Farmacovigilância.....	49
10.	Gestão e Contabilidade	49
11.	VALORMED.....	50
12.	Programa de Troca de Seringas.....	51
13.	Cartão das Farmácias Portuguesas	51
14.	Outras Atividades e Ações de Sensibilização	51
15.	Conclusão.....	52
16.	Referências Bibliográficas	53

Capítulo 3- Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1.	Introdução.....	55
2.	Recursos Humanos	55
3.	Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos.....	56
3.1.	Seleção e Aquisição de Medicamentos.....	56
3.2.	Receção e Conferência de Produtos Adquiridos.....	57
3.3.	Armazenamento	58
3.3.1.	Controlo de <i>Stocks</i>	59
3.3.2.	Controlo de Validades	59
3.3.3.	Controlo Externo dos <i>Stocks</i> nos Serviços Clínicos.....	60
3.3.4.	Condições de Armazenamento	61
3.3.5.	Recolha de Lotes de Medicamentos Ordenada pelo INFARMED.....	61
4.	Distribuição de Medicamentos	61
4.1.	Sistema de Distribuição Tradicional ou Clássico	62
4.2.	Sistema de Distribuição por Reposição de <i>Stocks</i> Nivelados (reposição de níveis) ..	63
4.3.	Sistema de Distribuição Semi-automática (Pyxis™)	63
4.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos	65
4.5.	Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição	68
4.5.1.	Dispensa de Medicamentos em Ambulatório.....	69
4.5.2.	Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição	72
4.5.2.1.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)	72
4.5.2.2.	Circuito dos Medicamentos Hemoderivados	73
5.	Farmacotecnia.....	75
5.1.	Preparação de Formulações Estéreis.....	75
5.1.1.	Preparação de Nutrição Parentérica e outras Preparações Estéreis	75
5.1.2.	Reconstituição de Fármacos Citotóxicos	77
5.1.3.	Controlo Microbiológico	82
5.2.	Preparações de Fórmulas Farmacêuticas Não Estéreis	82
5.3.	Aferição de Balanças no Laboratório de Farmacotecnia	84
5.4.	Reembalagem	85
6.	Farmacovigilância Ativa e Farmácia Clínica.....	86
6.1.	Farmacovigilância Ativa	86
6.2.	Farmácia Clínica	86
7.	Farmacocinética Clínica	87
8.	Informação Sobre o Medicamento.....	87
9.	Ensaio Clínicos.....	88
10.	Indicadores e Objetivos de Qualidade.....	89
11.	Ferramentas de Gestão de Risco do Medicamento	89
12.	Conclusão.....	89
13.	Referências Bibliográficas	90
	Anexos	93

Lista de Figuras

Capítulo 1- Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal

Figura 1.1 Estrutura química da sinvastatina	1
Figura 1.2 Vias de entrega do fármaco ao Sistema Nervoso Central após administração intranasal. IN, intranasal; BHE, Barreira Hemato-Encefálica.	3
Figura 1. 3 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 1. Não são apresentados resultados de tamanho sem extrusão porque a elevada heterogeneidade das emulsões não o permitiu.	11
Figura 1.4 Influência do número de ciclos de extrusão no diâmetro hidrodinâmico (Z-ave) e no índice de polidispersão (PDI).	12
Figura 1.5 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 2.	12
Figura 1.6 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 3. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para o PDI entre as formulações com e sem extrusão (valor de $p < 0,05$) das formulações NE ₃ ^E , NE ₃ ^F , NE ₃ ^G (ANOVA com teste multicomparativo Sidak). Não são apresentados resultados de tamanho sem extrusão em NE ₃ ^F e NE ₃ ^G porque a elevada heterogeneidade das emulsões não o permitiu. ..	13
Figura 1.7 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) da formulação NE ₄ ^{50%} medidos à temperatura de 4 e 20 °C. Demonstrou se uma diferença significativa para o Z-ave à temperatura de 4 °C e 20 °C, nas formulações com e sem extrusão (valor de $p < 0,001$) e para o PDI à temperatura de 4 °C e 20 °C nas formulações sem extrusão (valor de $p < 0,01$) e com extrusão (valor de $p < 0,05$) (ANOVA com teste multicomparativo Sidak). T, temperatura.	15
Figura 1.8 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I), índice de polidispersão (PDI) (II) e osmolalidade (III) das formulações da série 4.	16
Figura 1.9 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I), índice de polidispersão (PDI) (II) e osmolalidade (III) das formulações da série 5. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para o Z-ave da NE ₅ ^{SIN (55)} entre as formulações com e sem albumina sérica bovina (BSA) ($p < 0,05$) e para o PDI da NE ₅ ^{SIN (55)} entre as formulações com e sem BSA ($p < 0,001$, ANOVA com teste multicomparativo Sidak). SIN, sinvastatina.	18
Figura 1. 10 Resultados de viscosidade obtidos para temperatura de 4, 20 e 32 °C. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para temperatura (T) de 4 °C entre as formulações com e sem albumina sérica bovina (BSA), * $p < 0,05$ (ANOVA com teste multicomparativo Sidak).	19
Figura 1. 11 Resultados de potencial zeta obtidos para a formulação final, em comparação com as respectivas formulações sem sinvastatina (SIN) e/ou sem albumina (BSA).	20

Lista de Tabelas

Capítulo 1- Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal

Tabela 1. 1 Lista de atributos alvo das nanoemulsões de sinvastatina.....	5
Tabela 1. 2 Composição das formulações da série 1.	7
Tabela 1. 3 Composição das formulações da série 2.	7
Tabela 1. 4 Composição das formulações da série 3.	7
Tabela 1. 5 Composição das formulações da série 4.	7
Tabela 1. 6 Composição das formulações da série 5.	8
Tabela 1. 7 Viscosidade em repouso estimada por regressão linear para temperatura de 4, 20 e 32 °C. É apresentada a média ± intervalo de confiança a 95% (mPa·s). $R^2 > 0,98$ para todas as retas, usando a média de Y a cada ponto.....	20

Capítulo 3 - Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

Tabela 3. 1 Calendarização da reposição/troca dos carros dos diferentes serviços clínicos. ...	63
Tabela 3. 2 Calendarização da periodicidade de reposição dos Pyxis™.	64

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excecional
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
BSA	Albumina Sérica Bovina
CFLH	Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FDS	<i>Fast Dispensing Machine</i>
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NE	Nanoemulsão
PDI	Índice de Polidispersão
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
SA	Serviço de Aprovisionamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1- Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal

1. Introdução

A sinvastatina (Figura 1.1) pertence a um grupo de agentes denominado de estatinas. As estatinas são um grupo de fármacos usados no tratamento de distúrbios lipídicos, que atuam pela inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima presente na via do mevalonato (1).

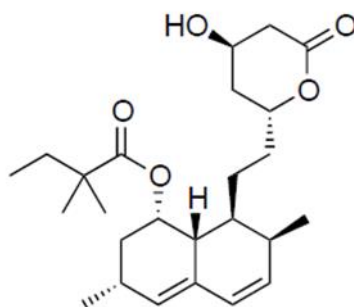


Figura 1.1 Estrutura química da sinvastatina

A sinvastatina está aprovada desde 1988 e tem demonstrado diversos efeitos fisiológicos, entre os quais, redução do risco de morte vascular, de enfarte do miocárdio e da necessidade de revascularização arterial. Esta redução do risco está diretamente relacionada com a redução de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (2). Contudo, a sinvastatina está associada a outros efeitos de potencial terapêutico para além da ação sobre hipercolesterémias, designados de efeitos pleiotrópicos (1). Estes efeitos estão associados à redução da produção de isoprenoides, que são intermediários na via de biossíntese do colesterol. Estes isoprenoides estão envolvidos na modificação de pequenas proteínas, tais como Rac, Ra e Rho que são responsáveis pela regulação de processos celulares, como crescimento celular, expressão de genes, mobilidade das células entre outros. Os seus efeitos pleiotrópicos incluem, portanto, ação anti-proliferativa, pró-apoptótica, anti-angiogénica, anti-inflamatória e anti-metástica (1). Esta ação tem sido estudada em diversos tipos de cancro, incluindo gliomas, que são tumores primários do cérebro e da medula espinhal que têm origem em células da glia (3). Os gliomas demonstram elevada síntese de colesterol e aumento da atividade da HMG-CoA redutase. As estatinas ao exercerem os seus efeitos pleiotrópicos ativam as vias apoptóticas conduzindo assim à morte das células do glioma. Para além disso, reduzem o conteúdo de colesterol presente nestas células cancerígenas (4).

A sinvastatina é um pró-fármaco, sob a forma de lactona, tendo que ser hidrolisada à sua forma ativa de sinvastatina β -hidroxiácido para ter efeito farmacológico. É absorvida rapidamente e em grande extensão no trato gastro intestinal, no entanto apresenta uma baixa biodisponibilidade sistémica; possui ainda uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (94 - 98%). É extensamente metabolizada no fígado, por duas vias distintas, hidrólise da lactona originando a sua forma ativa, e oxidação pela CYP 3A4. Para além da CYP 3A4, a sinvastatina também é metabolizada pela CYP 2D6 (5).

No geral, todas as estatinas são bem toleradas pelos doentes, no entanto estão descritos alguns efeitos adversos graves associado a estes fármacos. O efeito adverso que está melhor documentado é a toxicidade muscular, que inclui miopatia e rabdomiólise, podendo ainda afetar as enzimas hepáticas (6). Apesar da toxicidade muscular ser um efeito relativamente raro nas doses terapêuticas mais usuais (40 mg/dia) (7), em doses mais elevadas (80 mg/dia), os efeitos secundários são mais frequentes (6,8).

Algumas das limitações da sinvastatina (baixa biodisponibilidade oral, forte metabolização hepática) poderiam ser ultrapassadas recorrendo à administração nasal (ou intranasal). De facto, a administração intranasal de medicamentos permite, parcialmente, a entrega ao Sistema Nervoso Central (SNC) diretamente, sem necessidade de passar a barreira hematoencefálica (BHE) (9). Sendo assim, esta via de administração poderá permitir que a sinvastatina atinja o SNC em doses terapêuticas e de forma não invasiva. Para além disso, esta via permite ainda evitar os efeitos secundários sistémicos provocados pelas altas dosagens de sinvastatina necessárias administrar para demonstrar efeito terapêutico no cancro (10). Contudo, este fármaco possui uma elevada lipofilia, pelo que apresenta baixa solubilidade aquosa (5), dificultando a sua formulação numa forma biodisponível de volume adequado à administração nasal. Esta limitação pode ser ultrapassada usando, por exemplo, emulsões óleo/água (O/A), que permitem a solubilização da sinvastatina na fase oleosa e consequentemente maior absorção fármaco (11). Adicionalmente, o aumento da concentração no cérebro poderá ser ainda promovido por ligandos que promovam o transporte ativo para o SNC, diminuído ainda mais a passagem de fármaco para a circulação sistémica.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma emulsão nanométrica direcionada para entrega de sinvastatina ao cérebro por via intranasal. Um dos interesses da entrega da sinvastatina por esta via poderá vir a ser o tratamento do glioma, e de algumas doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico e demência vascular (12).

De seguida serão detalhados em maior pormenor alguns dos conceitos abordados anteriormente, como a administração intranasal e a sua importância na entrega ao SNC, a importância do desenvolvimento de uma formulação sobre a forma de nanoemulsão O/A e o interesse da albumina no direcionamento da sinvastatina para o cérebro.

1.1. Administração intranasal e entrega ao Sistema Nervoso Central

A entrega intranasal tem surgido como uma alternativa à via oral e parentérica. Permite a entrega de fármacos ao SNC contornando a BHE de forma não invasiva (13). Sendo assim, esta via apresenta características ideais para o tratamento de doenças neurológicas.

Quando administradas pela via intranasal, uma parte do fármaco vai ser absorvido pela mucosa nasal respiratória e passar para a circulação sistémica, podendo assim atravessar a BHE e atingir o cérebro. Além disso, existe ainda a possibilidade de atingir o cérebro pelos nervos trigémiros. Por outro lado, o fármaco pode ser transportado diretamente da região olfativa para o cérebro transportado pelos neurónios olfativos, ou difundindo no espaço aquoso entre entes (14). Esta última via é considerada a mais rápida (15) (Figura 1.2).

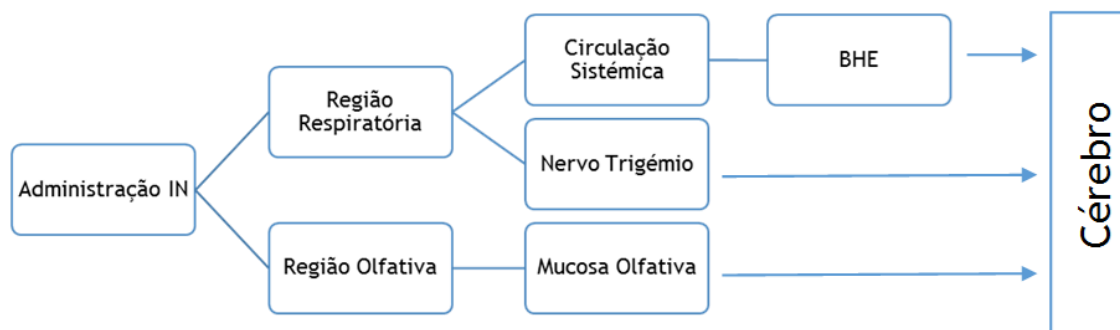


Figura 1.2 Vias de entrega do fármaco ao Sistema Nervoso Central após administração intranasal. IN, intranasal; BHE, Barreira Hemato-Encefálica.

A administração intranasal apresenta diversas vantagens: evita o metabolismo no trato gastrointestinal e o efeito de primeira passagem hepática, permite a entrega ao SNC de fármacos que não podem ser administrados por via oral e a entrega direta ao cérebro, contornando a BHE (16). Para além disso, reduz a exposição sistémica e consequentemente os efeitos secundários do fármaco e permite uma administração prática e de fácil adesão por parte do doente (13).

As principais desvantagens desta via de administração são a *clearence* mucociliar, degradação enzimática na cavidade nasal, limitada a fármacos potentes, pequenos volumes e baixa permeabilidade para moléculas hidrofílicas (17).

1.2. Emulsões Nanométricas

As emulsões são constituídas por dois líquidos imiscíveis dispersos, estabilizados por um agente tensoativo apropriado. Estas podem ser do tipo óleo/água (O/A) ou água/óleo (A/O) (18). O tamanho médio das gotículas de uma nanoemulsão (NE) normalmente é inferior a 200 nm (19), permitindo uma maior área de superfície e maior estabilidade física (20).

As NE apresentam uma grande vantagem para a entrega de moléculas por via intranasal, isto porque aumentam a absorção e biodisponibilidade de vários fármacos de baixa solubilidade aquosa. Devido à sua elevada energia de superfície fornecem uma maior penetração nas membranas biológicas. Para além disso, estes sistemas protegem a molécula de degradação enzimática e química (21).

1.3. Interesse da Albumina na Entrega ao SNC

A albumina sérica é a proteína mais comum do plasma, possui uma elevada capacidade de ligação e por isso serve de transportador a vários compostos endógenos e exógenos (22). A albumina sérica bovina (BSA) é um tipo de albumina biocompatível usada como veículo de alguns fármacos no tratamento e diagnóstico de cancro (23). A BSA é muitas vezes selecionada como uma proteína modelo representativa porque apresenta uma similaridade de 76% relativamente à humana e tem baixo custo (24). A BSA tem a capacidade de ligar uma molécula de sinvastatina e a força de interação é muito elevada (24). O seu ponto isoelétrico varia com as condições experimentais, sendo cerca de 4,5 a 0,1 M NaCl (25).

Por via intranasal a albumina atua como um transportador ajudando a direcionar as substâncias para áreas específicas do cérebro. Após administração de formulações com albumina por via intranasal existe uma rápida distribuição (5 minutos) para todo o cérebro. A albumina administrada por esta via atinge em menos de 4% a via sistémica, mantendo assim o fármaco que transporta dentro do SNC, e evitando efeitos secundários sistémicos (26). Para além disso, este biopolímero atua como agente tensoativo, atuando como agente estabilizador das emulsões (23). Contudo, nunca foi usada na tentativa de promover o transporte das gotas de uma emulsão para o cérebro.

2. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho foi o desenvolvimento de uma emulsão com características nanométricas O/A de sinvastatina para administração intranasal, com os atributos expressos na Tabela 1.1. Resumindo, no desenvolvimento da formulação procurou-se maximizar a dosagem de sinvastatina e obter uma nanoemulsão com baixa dispersão de tamanhos, isotônica ou ligeiramente hipertônica e com pH de 5.

Tabela 1. 1 Lista de atributos alvo das nanoemulsões de sinvastatina.

Propriedade	Alvo	Justificação
Dosagem de sinvastatina	Maximizar (≥ 20 mg/g)	A dose diária a ser avaliada em ensaios clínicos no tratamento de diversos tipos de cancro é de 40 mg (10), o que corresponde a administração de 10 doses de 0,2 g (aproximadamente 200 μ L) por dia com a dosagem de 20 mg/g. Isto sendo praticável, seria ideal poder reduzir o volume a administrar.
Via de administração	Intranasal	Vantajoso para a administração e entrega de fármacos ao SNC (27).
Forma farmacêutica	Preparação líquida na forma de nanoemulsão O/A	A nanoemulsão oferece proteção da sinvastatina de degradação enzimática e química (21), aumento da dosagem do fármaco, possível aumento da biodisponibilidade e possível aumento da solubilidade do fármaco (28).
Diâmetro Hidrodinâmico	≤ 200 nm	Alguns autores consideram o limite máximo de 200 nm para se considerar nanoemulsão (19,29) .
Índice de polidispersão	Minimizar ($< 0,5$)	O máximo aceitável será um índice de polidispersão de 0,5 (30), no entanto, valores menores indicam maior uniformidade de tamanhos das gotículas, o que parece promover uma absorção pela mucosa nasal mais uniforme e maior regularidade da farmacocinética do fármaco (27).
Osmolalidade	270 - 600 mOsmol/Kg	Geralmente, as preparações nasais aquosas são isotônicas (31,32), mas continuam a ser seguras se ligeiramente hipertônicas (33).
Viscosidade	< 500 mPa·s.	Viscosidade aumentada aumenta o tempo de permanência da preparação na cavidade nasal. Viscosidade acima de 500 mPa·s apesar de aumentar o tempo de permanência na cavidade nasal, tornam-se muito viscosas para instilar na cavidade (32).
pH	5 (4,5 - 5,5)	O pH da cavidade nasal situa-se entre 4,5 e 6,5 (34). O pH mais adequado para a formulação será entre 4,5 - 5,5 uma vez que a sinvastatina se hidrolisa a pH superior a 6 (35).

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-primas

Na preparação das nanoemulsões foram usadas as seguintes matérias-primas: um agente tensioativo hidrofílico, o Kolliphor® RH 40, gentilmente cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha); excipientes oleosos (embora também sejam habitualmente usados como tensioativos hidrofóbicos), o Imwitor® 948 (mono-oleato de glicerol), gentilmente cedido pela CREMER OLEO GmbH & Co. KG (Witten, Alemanha) e o Capryol 90® (monocaprilato de propilenoglicol tipo II), gentilmente cedido pela Gatefossé (Saint-Priest, França); água ultrapura, obtida através de um sistema de purificação Milli-Q® da Milli-pore (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América) existente nas instalações do Centro de Investigação em Ciências da Saúde; o tampão de ácido málico, adquirido à Applichem (Darmstadt, Alemanha); a sinvastatina, grau farmacopeico, gentilmente fornecida pela Bluepharma; o co-solvente Transcutol® e o biopolímero BSA, adquiridos à Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América).

3.2. Preparação das Emulsões

A preparação das diferentes emulsões foi dividida por séries. Em cada série foi variado um fator entre o método de preparação, os reagentes utilizados e as proporções de óleos e tensioativos. De cada série foi selecionada a melhor formulação tendo em conta o diâmetro hidrodinâmico e o índice de polidispersão (PDI). O método usado para a preparação das emulsões de cada uma das séries será apresentado de seguida.

3.2.1. Séries 1 a 4

A preparação iniciou-se sempre pela pesagem de todos os componentes da solução anidra (óleo, tensioativo e co-solvente) numa balança de precisão (KERN® ABT 100- 5M). Iniciou-se a medição pelo tensioativo, uma vez que este é mais viscoso, de seguida o óleo e por último o co-solvente, sendo este menos viscoso. Depois, procedeu-se à agitação da preparação no vortex. Na série 2, adicionou-se também o fármaco à solução anidra e promoveu-se a sua dissolução aquecendo até uma temperatura aproximada de 40 °C e agitação 500 rpm até completa dissolução. Numa fase seguinte, adicionou-se a massa requerida de fase aquosa (água ultrapura nas séries 1 a 3 e tampão malato (pH aproximadamente 5) na série 4, filtrados por uma membrana de 0,2 µm), recorrendo-se à agitação no vortex. O último passo da preparação das emulsões passou pela extrusão (*Avanti Polar Lipids Mini Extruder*®) da formulação fazendo esta passar por uma membrana de policarbonato de 200 nm (19 mm, Whatman® Nuclepore™ Track-Etched, Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemanha). Esta técnica de homogeneização de emulsões é conhecida por “*premix membrane emulsification*” (36). O extrusor foi mantido a uma temperatura de 45 °C aproximadamente e foram realizados 21 ciclos de extrusão.

Na série 1 (Tabela 1.2) foram realizadas várias formulações, variando as proporções dos componentes da solução anidra e a percentagem de fase aquosa.

Tabela 1. 2 Composição das formulações da série 1.

Formulação	Imwitor® 948 (%)	Kolliphor® RH 40 (%)	Transcutol® (%)	Água (%)
NE ₁ ^A	10	10	5	75
NE ₁ ^B	15	10	2,5	72,5
NE ₁ ^C	17	10	3	70
NE ₁ ^D	17,5	10	2,5	70
NE ₁ ^E	20	5	0	75

Na série 2 (Tabela 1.3), as 2 emulsões tinham a mesma composição relativamente à solução anidra e fase aquosa, variando apenas a quantidade de sinvastatina dissolvida.

Tabela 1. 3 Composição das formulações da série 2.

Formulação	Imwitor® 948 (%)	Kolliphor® RH 40 (%)	Transcutol® (%)	Água (%)	Quantidade de fármaco por g de veículo (mg)
NE ₂ ^{SIN (20)}	17,5	10	2,5	70	20
NE ₂ ^{SIN (30)}					30

As formulações da série 3 (Tabela 1.4) diferiram entre si pela proporção dos constituintes da solução anidra. Nesta série foi testado um segundo óleo, sozinho e em combinação o Imwitor 948.

Tabela 1. 4 Composição das formulações da série 3.

Formulação	Capryol 90® (%)	Imwitor® 948 (%)	Kolliphor® RH 40 (%)	Transcutol® (%)	Água (%)
NE ₃ ^A	15	10	5	0	70
NE ₃ ^B	20	5	5	0	70
NE ₃ ^C	17,5	0	10	2,5	70
NE ₃ ^D	20	0	7,5	2,5	70
NE ₃ ^E	22,5	0	7,5	0	70
NE ₃ ^F	25	0	5	0	70
NE ₃ ^G	27	0	3	0	70

Nas formulações da série 4, a composição da solução anidra foi idêntica à formulação NE₃^A, e fez-se variar apenas a proporção de fase aquosa (composta por tampão malato a 70 mM) (Tabela 1.5).

Tabela 1. 5 Composição das formulações da série 4.

Formulação	Solução anidra (%)	Fase aquosa (%)
NE ₄ ^{40%}	60	40
NE ₄ ^{50%}	50	50
NE ₄ ^{55%}	45	55
NE ₄ ^{60%}	40	60
NE ₄ ^{70%}	30	70

3.2.2. Série 5

A preparação da solução anidra fez-se de forma semelhante às da série 2, incluído a adição de fármaco (Tabela 1.6). Numa fase seguinte adicionou-se parte da fase aquosa (tampão malato

a 30 mM, pH aproximadamente 5) numa proporção de 40% (m/m) e agitou-se. Por último, adicionou-se uma solução aquosa de BSA a 10% (m/m), para que a proporção final de solução anidra:fase aquosa fosse 50:50 e a concentração final de albumina fosse 1%. Esta formulação (final) foi preparada em triplicado. Nesta série não foi realizada a homogeneização por extrusão.

Tabela 1. 6 Composição das formulações da série 5.

Formulação	Capryol 90® (%)	Imwitor® 948 (%)	Kolliphor® RH 40 (%)	Transcutol® (%)	Tampão malato (%)	Quantidade de fármaco por g de veículo (mg)
NE ₅ ^{SIN (0)}	25	16,7	8,3	0	50	0
NE ₅ ^{SIN (55)}						55

3.3. Caracterização das Formulações

Ao longo do trabalho experimental as formulações foram selecionadas com base no tamanho (diâmetro hidrodinâmico) médio e no PDI. A partir da série 4 para além, dos parâmetros referidos anteriormente, procedeu-se à medição da osmolalidade. A formulação final foi depois caracterizada tendo em conta, além destes parâmetros, o potencial zeta e a viscosidade.

3.3.1. Avaliação do Diâmetro Hidrodinâmico, Índice de Polidispersão e Potencial Zeta

O diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) e o PDI foram medidos por espalhamento dinâmico da luz, pela análise de cumulantes, com o equipamento *Zetasizer NanoZS da Malvern®* (Malvern, Reino Unido) utilizando o *Zetasizer software®* (versão 7.12). Para a medicação procedeu-se à diluição das amostras (1:500) com água ultra-pura filtrada (com filtro de 0,22 µm) em duplicado, usando cuvettes descartáveis. De cada cuvette, eram efetuadas automaticamente três medições. A medição do potencial zeta foi feita no mesmo equipamento, diluindo as amostras da mesma forma, em duplicado, e usando cuvettes descartáveis para medição de potencial zeta.

As medições foram realizadas à temperatura de 20 °C. A viscosidade e índice de refração considerados para a fase contínua foram os da água.

3.3.2. Medição da Viscosidade

A viscosidade foi medida a várias velocidades (1 a 180 rpm) e a diferentes temperaturas (4 °C, 20 °C e 32 °C) com o reómetro *Brookfield DV3TRVCP®* de geometria cone-prato, utilizando o cone CPA-40z e o *software Rheocalc T®* (versão 1.1.13). O controlo da temperatura foi assegurado através da utilização de um banho termostaticado.

Em primeiro lugar mediu-se um volume de 500 μ L de amostra para o prato, e depois deixou-se estabilizar a temperatura. Por último, procedeu-se à medição da viscosidade das amostras para velocidades pré-definidas.

3.3.3. Medição da Osmolalidade

A osmolalidade foi medida em triplicado usando o microosmómetro *Osmomat 3000*[®] da Gonotec GmbH (Berlim, Alemanha), previamente calibrado com água e padrões de 300 mOsmol/Kg e 850 mOsmol/Kg.

3.4. Análise Estatística

Nas medições em replicado, apresenta-se a média e desvio padrão dos valores medidos. O significado estatístico das diferenças observadas foi avaliado através de uma análise de variância (two-way ANOVA) com pós-testes multicomparativos de Sidak, utilizando o *Graphpad Prism*[®] versão 6.01.

4. Resultados e Discussão

Para selecionar excipientes para a fase oleosa foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de usar aqueles em que a sinvastatina apresenta uma solubilidade mais elevada. Assim, verificou-se que a sinvastatina apresentava maior solubilidade para óleos como o monocapilato de propilenoglicol e monolinoleato de glicerilo (16,37), estes são denominados comercialmente como Capryol® 90 e Maisine® 351 (quimicamente semelhante ao Imwitor® 948, monoleato de glicerilo, já que os ácido linoleico e oleico possuem ambas cadeias alifáticas de 18 carbonos, diferindo apenas no número de insaturações: duas no ácido linoleico e uma no oleico). Tendo em conta que o Imwitor® 948 foi selecionado, decidiu-se escolher o Kolliphor® RH 40 para agente tensioativo por ter dado bons resultados anteriormente (38).

4.1. Série 1

Após a seleção dos óleos e agente tensioativo iniciou-se o estudo de forma a perceber qual seria a melhor proporção de fase oleosa, agente tensioativo e fase aquosa a utilizar.

Numa fase preliminar utilizou-se uma proporção de 20% de Imwitor® 948, 5% de Kolliphor® RH 40 e 75% de água. Após ser efetuado apenas um ciclo de extrusão ocorreu inversão de fases (não ocorreu diluição da preparação com a água), estes resultados são referentes à formulação NE₁^F. A extrusão foi inicialmente difícil, mas o aquecimento do extrusor (a uma temperatura de 48 °C) facilitou este processo; no entanto, após alguns minutos à temperatura ambiente, a preparação ficou semissólida. Na tentativa de resolver o problema encontrado, optou-se pela adição de um co-solvente (Transcutol®) de forma a melhorar o tamanho das gotículas e facilitar a extrusão. Desta forma, procedeu-se à preparação de diversas formulações sem sinvastatina com diferentes quantidades de óleo, agente tensioativo e co-solvente (Tabela 1.2), com o intuito de obter uma nanoemulsão com tamanho inferior a 200 nm e o menor PDI possível. Os resultados de tamanho médio e PDI obtidos para as formulações da série 1 são apresentados na Figura 1.3.

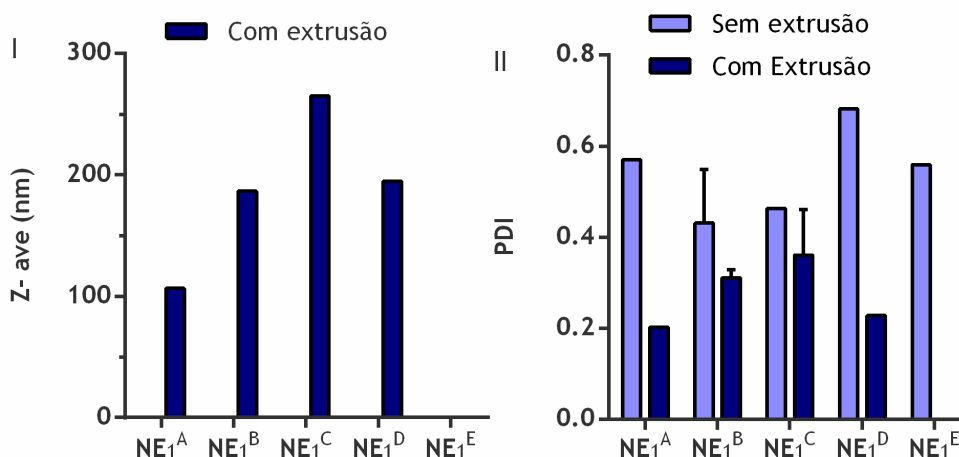


Figura 1. 3 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 1. Não são apresentados resultados de tamanho sem extrusão porque a elevada heterogeneidade das emulsões não o permitiu.

A extrusão resultou numa redução significativa do PDI e tamanho médio, embora os dados relativos ao diâmetro hidrodinâmico antes da extrusão não sejam apresentados porque existiu um elevado grau de heterogeneidade no tamanho das partículas (conforme demonstra o valor de PDI superior a 0,5) que invalidou a análise de cumulantes.

A formulação NE₁^D, composta por 17,5% de Imwitor® 948, 10% de Kolliphor® RH 40 e 2,5% de Transcutol®, uma proporção fase aquosa de 70%, foi a que melhor se adequou ao objetivo. Apresentou um diâmetro hidrodinâmico inferior a 200 nm (considerando-se por isso uma nanoemulsão), e um PDI inferior a 0,5, e como tinha maior proporção de óleo que outras que cumpriam os mesmos objetivos, teria maior possibilidade de maximizar a quantidade de fármaco dissolvido.

4.2. Otimização dos Ciclos de Extrusão

De seguida, com a formulação selecionada, tentou-se perceber se mais ciclos de extrusão permitiram obter uma nanoemulsão com melhores características. Sendo assim, iniciou-se o estudo com 21 ciclos e foram recolhidas amostras a cada 6 ciclos de extrusão, perfazendo um total de 91 ciclos (Figura 1.4). Verificou-se que o número de ciclos além dos primeiros 21 não influenciou os resultados obtidos de forma significativa (ANOVA). Apesar de não haver redução significativa do tamanho, com apenas 21 ciclos já se obtinham características satisfatórias para a nanoemulsão, isto é, diâmetro hidrodinâmico de 194 nm e um PDI de 0,228. Deste modo, a partir deste momento, começou-se a realizar 21 ciclos de extrusão em todas as emulsões preparadas.

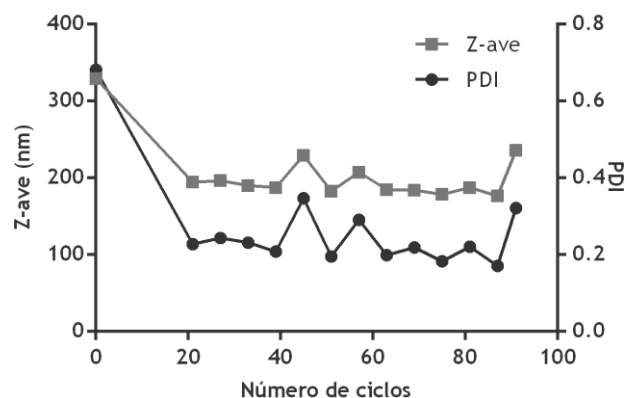


Figura 1.4 Influência do número de ciclos de extrusão no diâmetro hidrodinâmico (Z-ave) e no índice de polidispersão (PDI).

4.3. Série 2

Numa fase seguinte adicionou-se a sinvastatina à formulação otimizada anteriormente. Numa primeira tentativa tentou-se dissolver 30 mg de fármaco em 1 g de veículo (300 mg de fase oleosa e 700 mg de fase aquosa), no entanto esta emulsão ($NE_2^{SINV(30)}$) não resultou, uma vez que ocorreu precipitação do fármaco após adição da fase aquosa, significando isto que o fármaco se encontrava numa quantidade demasiada elevada. Assim, numa segunda fase, adicionou-se 20 mg de sinvastatina por grama de veículo ($NE_2^{SINV(20)}$), não tendo ocorrido precipitação de fármaco e por isso foi possível medir o diâmetro hidrodinâmico e o PDI (Figura 1.5).

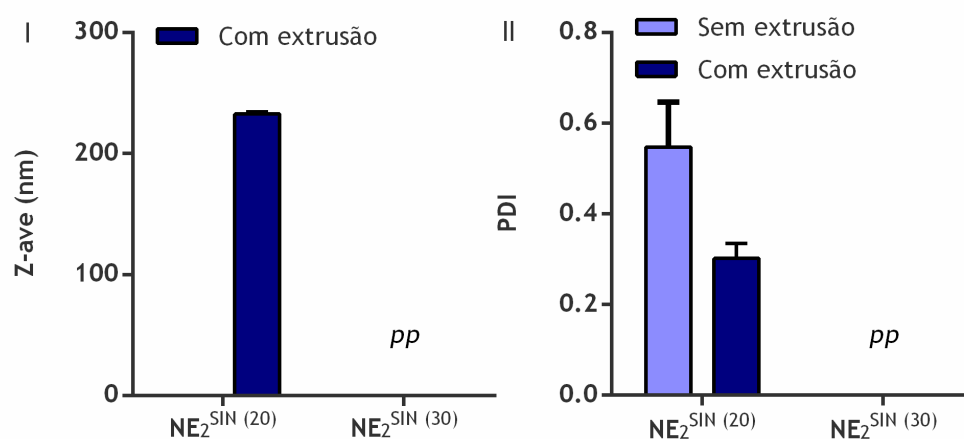


Figura 1.5 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 2.

Os resultados de diâmetro hidrodinâmico obtidos antes da extrusão não são apresentados porque o índice de polidispersão foi superior a 0,5 e por isso, o resultado para o Z-ave não é fiável.

A formulação ainda não era a ideal uma vez que se tornava semissólida após a extrusão e ainda se pretendia aumentar a quantidade de fármaco. Sendo assim prosseguiu-se para a série 3, modificando-se o veículo pela adição de um novo óleo.

4.4. Série 3

Para a preparação das formulações da série 3 teve-se por base as formulações obtidas anteriormente, no entanto, adicionou-se um novo óleo. A sinvastatina apresentava uma elevada solubilidade neste óleo, sendo esta uma característica importante.

Inicialmente formularam-se preparações que eram apenas constituídas por este óleo novo (Capryol 90®), no entanto, mais tarde percebeu-se que as formulações constituídas pelos dois óleos (Imwitor® 948 e Capryol 90®) seriam aquelas que apresentavam melhores características tanto a nível do tamanho das gotículas como de PDI. Os resultados das formulações desta série são apresentados de seguida (Figura 1.6).

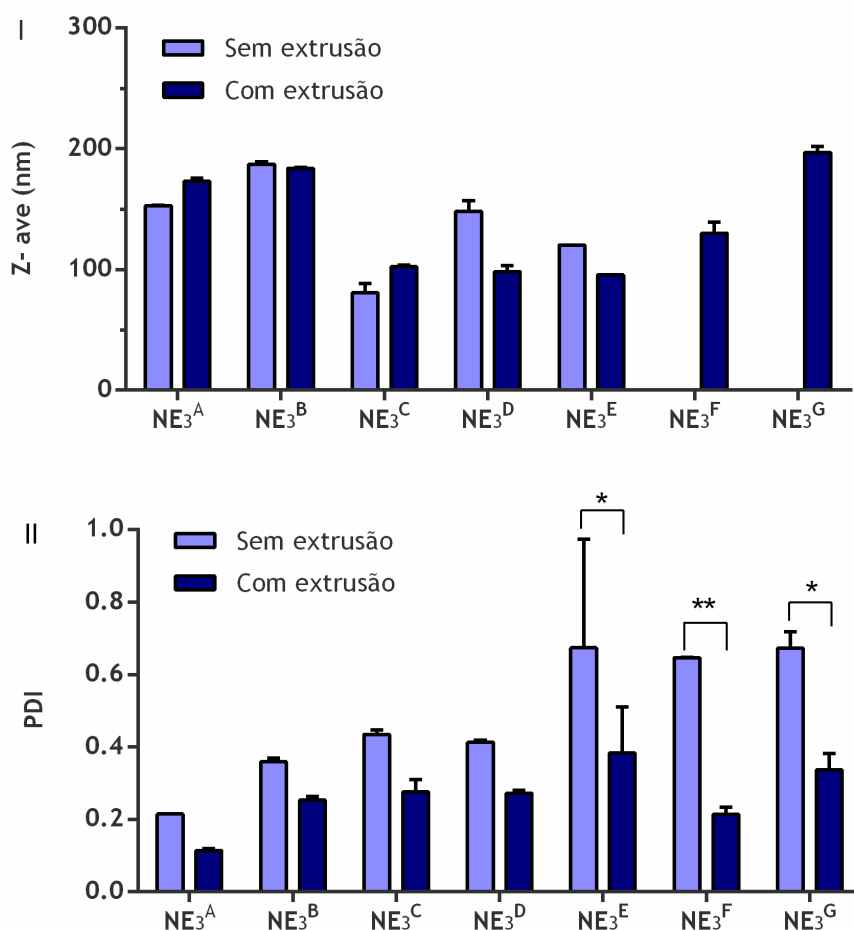


Figura 1.6 Diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) das formulações da série 3. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para o PDI entre as formulações com e sem extrusão (valor de $p < 0,05$) das formulações NE3^E, NE3^F, NE3^G (ANOVA com teste multicomparativo Sidak). Não são apresentados resultados de tamanho sem extrusão em NE3^F e NE3^G porque a elevada heterogeneidade das emulsões não o permitiu.

A formulação selecionada nesta série foi a NE₃^A, isto porque apesar de não ser a nanoemulsão com melhores diâmetros hidrodinâmicos, foi a que apresentava menor índice de polidispersão, traduzindo-se assim numa maior homogeneidade do tamanho das gotículas. Apesar dos resultados do diâmetro hidrodinâmico obtidos para esta preparação não serem os melhores, estes cumprem os objetivos pretendidos, ou seja, estão abaixo dos 200 nm. Por outro lado, pretendia-se obter o menor PDI possível, sendo assim a formulação NE₃^A, cumpre os objetivos estabelecidos inicialmente. Note-se ainda que as formulações com a mistura dos dois óleos (NE₃^A e NE₃^B) ou com mais Kolliphor (NE₃^C a NE₃^E) já apresentavam tamanho nanométrico antes da extrusão, tendo esta apenas influenciado o PDI.

A partir deste momento, o desenvolvimento da formulação final teve por base a fórmula da emulsão NE₃^A, constituída por 30% de solução anidra (15% de Imwitor® 948, 10% de Capryol 90® e 5% de Kolliphor® RH 40) e 70% de fase aquosa (água ultrapura).

4.5. Série 4

O objetivo da série 4 foi desenvolver uma formulação com uma maior percentagem de solução anidra, de forma a dissolver a maior quantidade de sinvastatina possível, e que cumprisse os objetivos estabelecidos inicialmente. Tendo em conta que a sinvastatina é um fármaco lipofílico, quanto maior a proporção de solução anidra, maior a quantidade de sinvastatina presente na formulação. Para além disso, nesta série modificou-se ainda a fase aquosa, passando esta a ser constituído por tampão malato com uma concentração de 70 mM. A substituição da fase aquosa teria como objetivo atingir tanto o pH como a osmolalidade pretendidas.

Variou-se a percentagem de fase aquosa entre 40% e 70%, e para cada formulação foram avaliados os diâmetros hidrodinâmicos, o PDI e a osmolalidade. Com estas novas formulações verificou-se que estas sofriam modificações nas suas características após refrigeração. Isto é, à temperatura de 4 °C a formulação apresentava um aspeto visual diferente (maior transparência), que é indicativo de um diâmetro hidrodinâmico menor. Para confirmar esta suspeita, escolheu-se uma formulação para verificar as diferenças nos resultados de tamanho e PDI quando no momento da diluição a emulsão se encontrava a temperaturas diferentes. Foi possível concluir que a refrigeração provocou uma diminuição significativa no diâmetro hidrodinâmico das gotículas e no PDI de formulações extrudidas e não extrudidas (análise de variância com teste multicomparativo de Sidak), (Figura 1.7). A condição melhor foi mesmo sem extrusão, em que as nanoemulsões apresentaram tamanho inferiores a 100 nm, e um PDI inferior a 0,1.

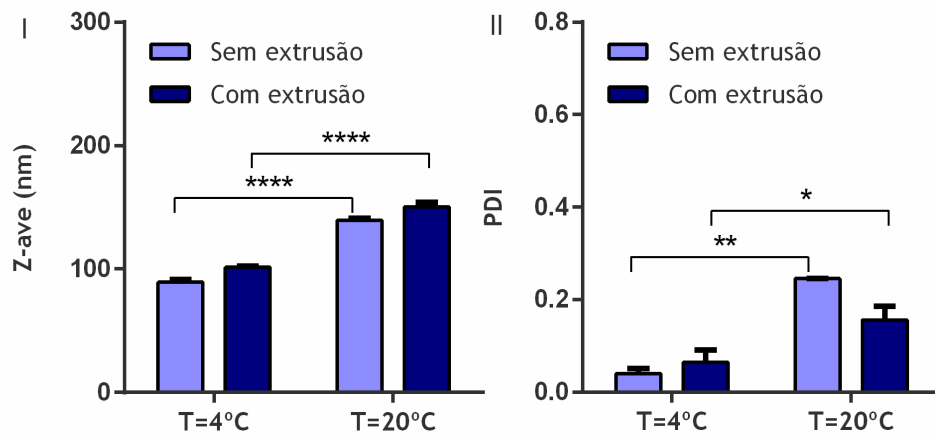


Figura 1.7 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II) da formulação NE₄^{50%} medidos à temperatura de 4 e 20 °C. Demonstrou-se uma diferença significativa para o Z-ave à temperatura de 4 °C e 20 °C, nas formulações com e sem extrusão (valor de $p < 0,001$) e para o PDI à temperatura de 4 °C e 20 °C nas formulações sem extrusão (valor de $p < 0,01$) e com extrusão (valor de $p < 0,05$) (ANOVA com teste multicomparativo Sidak). T, temperatura.

A partir deste momento, as medições foram todas realizadas partindo das emulsões a uma temperatura de 4 °C (verificou-se, mas não é mostrado, que se podia usar água à temperatura ambiente na diluição, uma vez que após diluição a temperatura já não tinha qualquer influência). De seguida são apresentados os resultados dos três atributos avaliados nas formulações desta série (Figura 1.8).

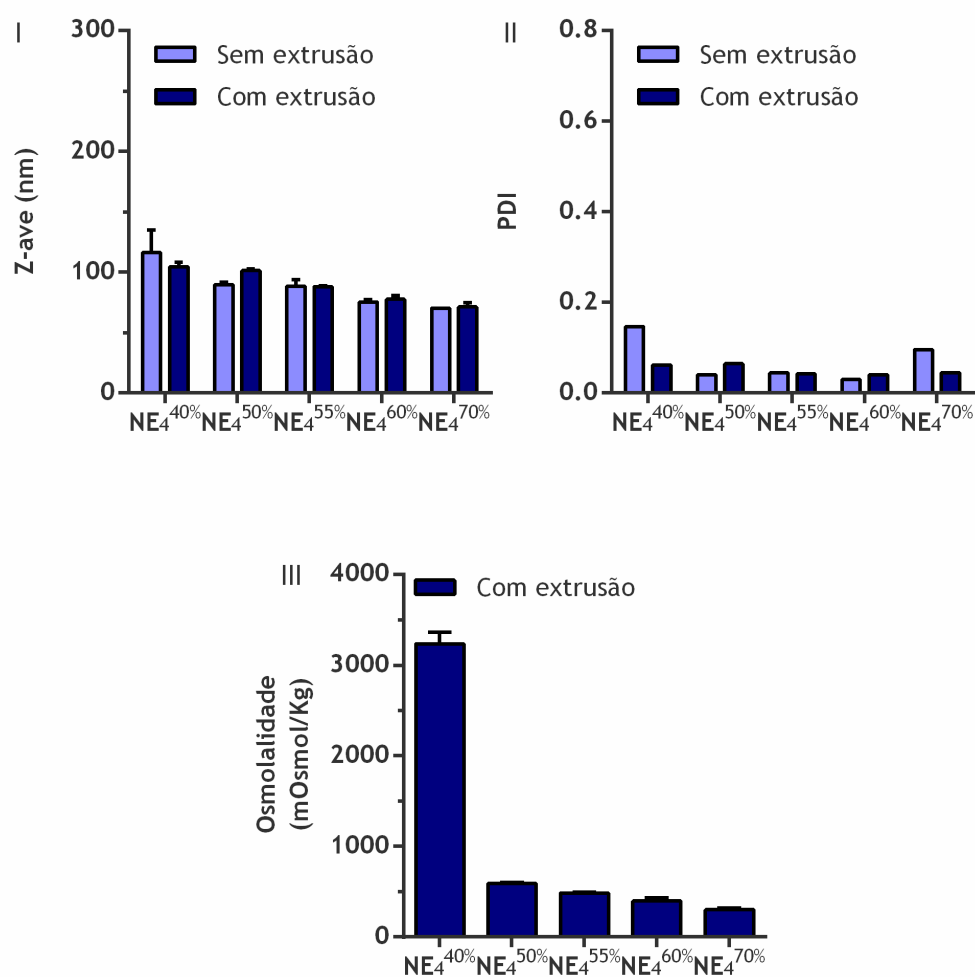


Figura 1.8 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I), índice de polidispersão (PDI) (II) e osmolalidade (III) das formulações da série 4.

A formulação com menor percentagem de fase aquosa (NE₄^{40%}) cumpria os objetivos propostos para o diâmetro hidrodinâmico e para o PDI. Para além disso, por possuir uma maior proporção de solução anidra iria permitir a solubilização de maior quantidade de sinvastatina. No entanto, pela análise dos resultados referentes à osmolalidade pode-se verificar que esta era muito elevada (acima dos 3000 mOsmol/Kg) e pouco previsível, uma vez que diferentes medições da mesma amostra apresentavam valores muito diferentes.

Também foi possível concluir que a extrusão não provocou um efeito significativo nos resultados obtidos (diâmetro hidrodinâmico e PDI, análise de variância com teste multicomparativo de Sidak), ou seja, não houve melhoria no tamanho das gotículas e no PDI com a extrusão, tal como já foi dito anteriormente.

Tendo em conta toda a informação apresentada anteriormente, decidiu-se prosseguir o estudo com a formulação composta por 50% de solução anidra e 50% fase aquosa (NE₄^{50%}), sem realizar a extrusão.

4.6. Série 5

O propósito da série 5 foi adicionar fármaco e BSA à formulação escolhida anteriormente. O racional por detrás da escolha da BSA é a hipótese de assim se vir a obter um direcionamento mais eficaz do fármaco ao SNC. O polímero foi adicionado à fase aquosa na concentração final de 1%. Nesta série modificou-se ainda a concentração do tampão malato para a concentração de 30 mM, uma vez que os valores de osmolalidade determinados anteriormente para a preparação NE₄^{50%} estavam acima do pretendido (> 600 mOsmol/Kg).

Nas formulações preparadas nesta série adicionou-se também a sinvastatina à solução anidra. Inicialmente tentou-se uma dosagem de 60 mg por g de veículo, no entanto, não ocorreu a dissolução completa do fármaco, e por isso a dosagem foi diminuída para 55 mg/g de veículo equivalente a 52 mg/g de preparação. Neste último caso já foi possível a solubilização completa do fármaco, e representa uma dosagem altíssima, face às expectativas, isto porque, estudos anteriormente realizados, que envolveram o desenvolvimento de emulsões de sinvastatina, demonstraram dosagens muito inferiores deste fármaco (18 mg/mL de nanoemulsão) (37). Os sistemas nanométricos descritos na literatura para entrega intranasal de sinvastatina reportam dosagens muito inferiores, de 1 mg/mL (16,39) e 20 µg/mL na fase interna (40). Sendo assim, este trabalho apresenta avanços significativos neste atributo relativamente ao que foi estudado anteriormente. Os resultados obtidos de diâmetro hidrodinâmico das gotículas, do PDI e da osmolalidade são apresentados de seguida (Figura 1.9).

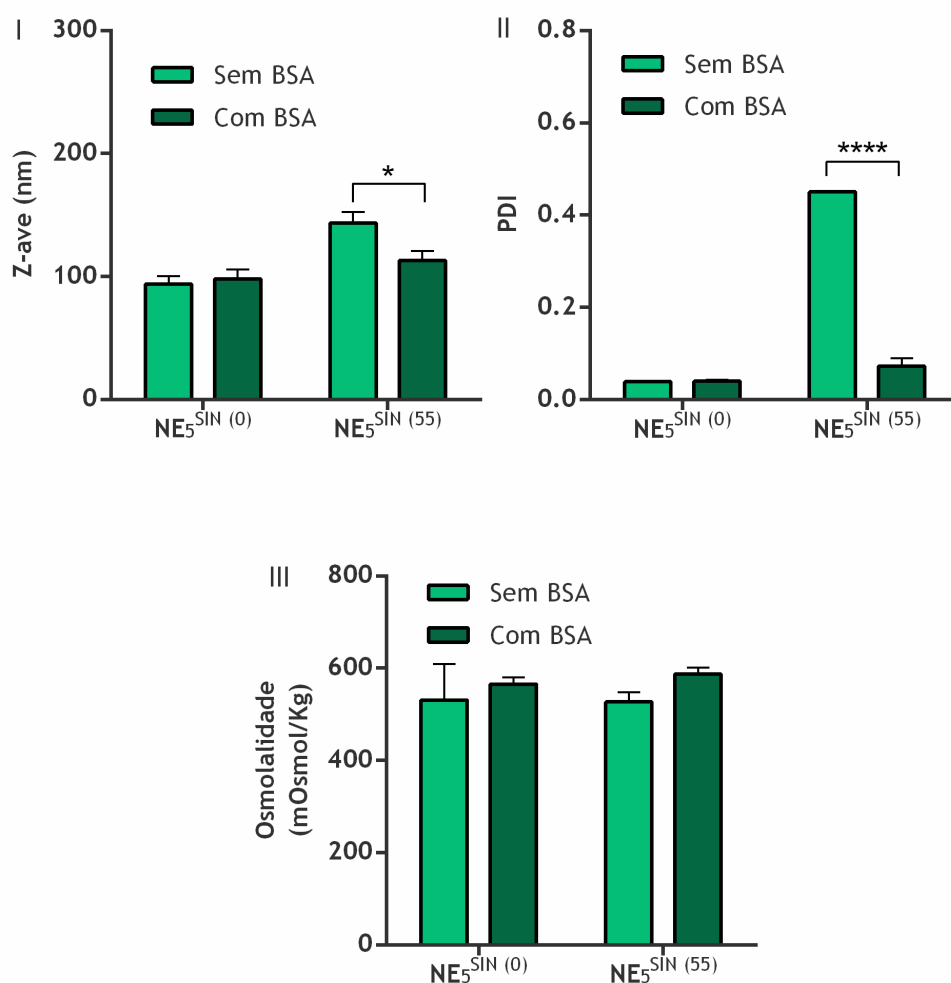


Figura 1.9 Resultados obtidos do diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I), índice de polidispersão (PDI) (II) e osmolalidade (III) das formulações da série 5. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para o Z-ave da NE₅^{SIN} (55) entre as formulações com e sem albumina sérica bovina (BSA) ($p < 0,05$) e para o PDI da NE₅^{SIN} (55) entre as formulações com e sem BSA ($p < 0,001$, ANOVA com teste multicomparativo Sidak). SIN, sinvastatina.

A adição do fármaco provocou um aumento significativo no tamanho e PDI na emulsão, (Figura 1.9, I e II). Adicionalmente, a diferença (diminuição) no diâmetro hidrodinâmico e no PDI foi considerável quando se adicionou BSA à formulação que continha sinvastatina (Figura 1.9, I e II). Já a osmolalidade não foi influenciada nem pelo fármaco, nem pela BSA (Figura 1.9, III).

Em suma, podemos verificar que a formulação composta pelo veículo otimizado, agora com fármaco e BSA [NE₅^{SIN} (55)], apresentou características dentro do pretendido, nomeadamente um diâmetro hidrodinâmico de 113 nm, um baixo PDI (0,073, que demonstra uma elevadíssima homogeneidade), osmolalidade abaixo dos 600 mOsmol/Kg e elevada dosagem de fármaco (52 mg/g).

Os resultados apresentados até este ponto foram comunicados em formato painel, sem revelar a composição das formulações, no IV Congresso Científico Anual do UBPharma com o tema “Inovar e Reinventar a Prática Farmacêutica” (Anexo I).

O passo seguinte foi caracterizar as formulações tendo em conta a viscosidade e o potencial zeta de forma a averiguar se estes atributos das formulações também se encontravam conforme o perfil alvo.

A viscosidade das preparações foi estudada em formulações com e sem BSA. Além disso, estudou-se o efeito da temperatura na viscosidade. Nas formulações com fármaco (com e sem BSA), o ensaio foi repetido em 3 formulações independentes. Todas as formulações eram fluidos não-newtonianos e apresentaram comportamento pseudoplástico. Este caracterizou-se por um decréscimo acentuado e não linear da viscosidade com o aumento da velocidade de rotação, que justificou a transformação logarítmica da viscosidade e da velocidade de rotação (Figura 1.10). Para além disso, existiu uma diferença significativa nas curvas de viscosidade com e sem BSA a 4 °C mas não a temperaturas superiores. O aumento da temperatura levou a um decréscimo da viscosidade, conforme era esperado.

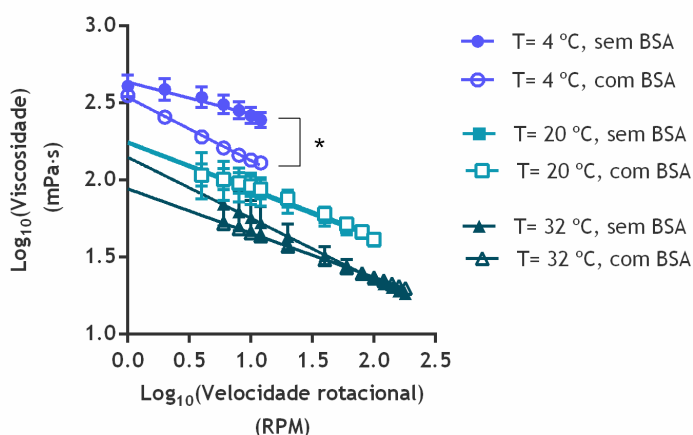


Figura 1. 10 Resultados de viscosidade obtidos para temperatura de 4, 20 e 32 °C. Apenas se demonstrou uma diferença significativa para temperatura (T) de 4 °C entre as formulações com e sem albumina sérica bovina (BSA), * $p < 0,05$ (ANOVA com teste multicomparativo Sidak).

De seguida, estimou-se a viscosidade em repouso, calculando a ordenada na origem a partir da função da regressão linear, tendo em conta os resultados apresentados anteriormente. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 1.7.

Tabela 1. 7 Viscosidade em repouso estimada por regressão linear para temperatura de 4, 20 e 32 °C. É apresentada a média ± intervalo de confiança a 95% (mPa·s). $R^2 > 0,98$ para todas as retas, usando a média de Y a cada ponto.

	$T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$	$T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$	$T = 32\text{ }^{\circ}\text{C}$
Com BSA	345,1 (+20,1; -20,5)	177,4 (+24,4; -21,10)	87,9 (+5,6; -5,1)
Sem BSA	433,6 (+56,3; -49,8)	173,8 (+38,1; -30,9)	140,9 (+23,9; -20,1)

A viscosidade em repouso das formulações variou significativamente entre temperaturas, isto é, com o aumento da temperatura a viscosidade diminuiu significativamente. No entanto, a BSA parece não ter tido influência significativa (ou pelo menos não substancial) nos valores da viscosidade em repouso (às temperaturas de 4 °C e 32 °C não é possível comparar os valores estimados pelas regressões lineares porque os declives foram significativamente diferentes).

Tendo em conta globalmente os resultados obtidos na Figura 1.10 e na Tabela 1.7, torna-se claro que a BSA teve pouco efeito sobre a viscosidade, as diferenças demonstradas para a temperatura de 4 °C podem estar associadas a variabilidade entre formulações. Por outro lado, as viscosidades obtidas em repouso para a formulação encontram-se dentro do objetivo definido inicialmente, isto é, abaixo de 500 mPa·s.

Para além da viscosidade, foi ainda realizada a caracterização da formulação quanto ao seu potencial zeta, os resultados obtidos estão representados na Figura 1.11.

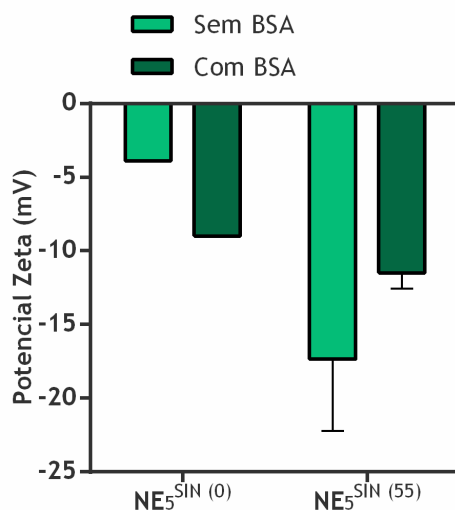


Figura 1. 11 Resultados de potencial zeta obtidos para a formulação final, em comparação com as respetivas formulações sem sinvastatina (SIN) e/ou sem albumina (BSA).

A formulação final apresentou potencial zeta ligeiramente negativo (quase neutro). Tanto a sinvastatina como a BSA contribuíram para a diminuição do potencial zeta. Isto porque, a pH 5 alguma sinvastatina já se pode encontrar na sua forma ionizada (abertura da lactona dando origem à β-hidroxi sinvastatina). Por outro lado, este pH está próximo, mas acima do ponto isoelétrico da BSA, que terá já alguma carga global negativa, mas não muita. No entanto,

quando o fármaco e a BSA estão ambos presentes na formulação parece existir um efeito de impedimento estérico provocado pela BSA, diminuindo assim o efeito da carga da sinvastatina e conseqüentemente o seu potencial zeta.

O valor de potencial zeta obtido (baixo valor modular) poderia significar uma estabilidade mais baixa da nanoemulsão (41). Contudo, a BSA deverá conferir estabilização estérica, que é ainda mais eficaz do que a estabilização por repulsão elétrica.

5. Conclusão

O principal objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma nanoemulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal, que pudesse vir a ter aplicação no tratamento de tumores cerebrais, em particular, o glioma.

No início do desenvolvimento deste trabalho foi proposta uma lista de atributos desejados para a formulação pretendida. A formulação ideal seria uma preparação líquida sobre a forma de nanoemulsão O/A para administração intranasal, com a máxima dosagem de sinvastatina possível. Esta preparação teria de apresentar um diâmetro hidrodinâmico inferior a 200 nm, um PDI inferior a 0,5 (tendo em conta a obtenção do menor valor possível), um pH próximo de 5. Para além disso, deveria ser isotónica ou ligeiramente hipertónica, e apresentar uma viscosidade inferior a 500 mPa·s.

Após a seleção dos óleos, agente tensioativo e co-solvente que melhor se adequavam ao fármaco, e às características pretendidas, foram preparadas 20 formulações divididas por 5 séries. Relativamente a formulações com apenas Imwitor® 948 como fase oleosa, a adição de Capryol 90® melhorou significativamente a consistência, o tamanho e o PDI das formulações, e permitiu preparar uma emulsão concentrada fluida, e que não necessita de extrusão, e maximizar a solubilização de sinvastatina. Para além disso, verificou-se que a temperatura influencia o diâmetro hidrodinâmico e o PDI das gotículas nas emulsões Com Capryol 90®, concluindo-se que à temperatura de 4 °C as formulações apresentam melhores características.

Com a adição de BSA à formulação obtiveram-se melhores características na preparação contendo uma elevada dosagem de fármaco, ou seja, a formulação apresentou menor diâmetro hidrodinâmico e baixo PDI (elevada homogeneidade). Desta forma obteve-se uma formulação com dosagem de sinvastatina superior ao esperado (52 mg/g) e as características idealizadas de diâmetro hidrodinâmico nanométrico, muito baixo PDI, pH 5 e osmolalidade perto de 600 mOsmol/Kg. Relativamente à viscosidade, percebeu-se que o efeito da BSA na viscosidade foi mínimo. Por outro lado, conclui-se também, que a formulação final

apresentou a viscosidade em repouso desejada para qualquer uma das temperaturas, isto é, abaixo de 500 mPa·s. Quanto ao potencial zeta, verificou-se que a BSA exercia algum efeito, ou seja, as formulações que BSA apresentavam potencial zeta diferente das formulações sem BSA, o que sugere que a BSA de facto se distribui na interface O/A, em torno das gotículas.

Futuramente deve-se tentar perceber os problemas de estabilidade relacionados com a temperatura, uma vez que a formulação não deve ser administrada a 4 °C e é a esta temperatura que a preparação apresenta gotículas mais pequenas e homogéneas. Para além disso, devem ser desenvolvidos estudos de libertação e permeação *in vitro*, de forma a prever o comportamento da formulação depois da administração.

6. Referências bibliográficas

1. Licarete E, Sesarman A, Banciu M. Exploitation of pleiotropic actions of statins by using tumour-targeted delivery systems. *J Microencapsul*. 2015;32(7):619-31.
2. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and *Br Med J*. 2003;1423-7.
3. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, Colman H. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics*. *Neurotherapeutics*; 2017;14(2):284-97.
4. Wu H, Jiang H, Lu D, Xiong Y, Qu C, Zhou D, et al. Effect of simvastatin on glioma cell proliferation, migration, and apoptosis. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1087-97.
5. Baetta R, Bernini F, Bellocosta S, Paoletti R, Fumagalli R, Corsini A. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 2002;84(3):413-28.
6. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
7. Bowman L, Armitage J, Collins R, Parish S, Tobert J, Meade T, et al. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:1-10.
8. Galtier F, Mura T, Raynaud de Mauverger E, Chevassus H, Farret A, Gagnol JP, et al. Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*. Elsevier Inc.; 2012;263(3):281-6.
9. Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci*. Elsevier; 2018;195(December 2017):44-52.
10.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cancer&term=simvastatin&cntry=&state=&city=&dist=>
11. Dixit RP, Nagarsenker MS. Dry adsorbed emulsion of simvastatin: Optimization and in vivo advantage. *Pharm Dev Technol*. 2007;12(5):495-504.
12. Wang Q, Yan J, Chen X, Li J, Yang Y, Weng JP, et al. Statins: Multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol*. Elsevier Inc.; 2011;230(1):27-34.
13. Sood S, Jain K, Gowthamarajan K. Intranasal therapeutic strategies for management of Alzheimer's disease. *J Drug Target*. 2014;22(4):279-94.
14. Illum L. Nasal drug delivery - Possibilities, problems and solutions. *J Control Release*. 2003;87(1-3):187-98.

15. Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. Elsevier; 2016;6(4):268-86.
16. Sonvico F, Garrastazu G, Batger M, Rondelli V, Cantù L, Del Favero E, et al. The nasal delivery of nanoencapsulated statins – an approach for brain delivery. *Int J Nanomedicine*. 2016;Volume 11:6575-90.
17. Md S, Mustafa G, Baboota S, Ali J. Nanoneurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. Informa Healthcare USA, Inc; 2015;41(12):1922-34.
18. Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release*. Elsevier B.V.; 2017;252:28-49.
19. Sood S, Jain K, Gowthamarajan K. Optimization of curcumin nanoemulsion for intranasal delivery using design of experiment and its toxicity assessment. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. Elsevier B.V.; 2014;
20. Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, Ferrari F, Gavini E, Rassa G, et al. Nanoemulsions for “nose-to-brain” drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(2):1-18.
21. Colombo M, Figueiró F, de Fraga Dias A, Teixeira HF, Battastini AMO, Koester LS. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro. *Int J Pharm*. Elsevier; 2018;543(1-2):214-23.
22. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med*. Elsevier Ltd; 2012;33(3):209-90.
23. Wang J, Zhang B. Bovine Serum Albumin as a Versatile Platform for Cancer Imaging and Therapy. *Curr Med Chem*. 2017;25(25):2938-53.
24. Shi JH, Wang Q, Pan DQ, Liu TT, Jiang M. Characterization of interactions of simvastatin, pravastatin, fluvastatin, and pitavastatin with bovine serum albumin: multiple spectroscopic and molecular docking. *J Biomol Struct Dyn*. Taylor & Francis; 2017;35(7):1529-46.
25. Salis A, Boström M, Medda L, Cugia F, Barse B, Parsons DF, et al. Measurements and theoretical interpretation of points of zero charge/potential of BSA protein. *Langmuir*. 2011;27(18):11597-604.
26. Falcone JA, Salameh TS, Yi X, Cordy BJ, Mortell WG, Kabanov A V., et al. Intranasal Administration as a Route for Drug Delivery to the Brain: Evidence for a Unique Pathway for Albumin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(1):54-60.
27. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release*. 2017;

28. Boche M, Pokharkar V. Quetiapine Nanoemulsion for Intranasal Drug Delivery: Evaluation of Brain-Targeting Efficiency. *AAPS PharmSciTech*. AAPS PharmSciTech; 2017;18(3):686-96.
29. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: Comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(8):992-1001.
30. Narayan R, Singh M, Ranjan OP, Nayak Y, Garg S, Shavi G V., et al. Development of risperidone liposomes for brain targeting through intranasal route. *Life Sci*. Elsevier Inc.; 2016;163:38-45.
31. Farmacopeia Portuguesa. 9th ed. 2008.
32. Taylor K, Aulton M. Aulton's *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 4th ed. 2013.
33. Kulkarni V, Shaw C. Formulation and characterization of nasal sprays. An examination of nasal spray formulation parameters and excipients and their influence on key in vitro tests. *Inhalation*. 2012. p. 10-5.
34. Shah BM, Misra M, Shishoo CJ, Padh H. Nose to brain microemulsion-based drug delivery system of rivastigmine: Formulation and ex-vivo characterization. *Drug Deliv*. 2015;22(7):918-30.
35. Nováková L, Šatinský D, Solich P. HPLC methods for the determination of simvastatin and atorvastatin. *TrAC - Trends Anal Chem*. 2008;27(4):352-67.
36. Nazir A, Schroën K, Boom R. Premix emulsification: A review. *J Memb Sci*. Elsevier B.V.; 2010;362(1-2):1-11.
37. Chavhan SS, Petkar KC, Sawant KK. Simvastatin nanoemulsion for improved oral delivery: Design, characterisation, in vitro and in vivo studies. *J Microencapsul*. 2013;30(8):771-9.
38. Madeira R. Estudos de Formulação de Nanoemulsões de Fenitoína Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia. 2015.
39. Bruinsmann FA, Pigana S, Aguirre T, Souto GD, Pereira GG, Bianchera A, et al. Chitosan-coated nanoparticles: Effect of chitosan molecular weight on nasal transmucosal delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(2).
40. Manickavasagam D, Novak K, Oyewumi MO. Therapeutic Delivery of Simvastatin Loaded in PLA-PEG Polymersomes Resulted in Amplification of Anti-inflammatory Effects in Activated Microglia. *AAPS J. The AAPS Journal*; 2018;20(1):1-13.
41. Jogani V V., Shah PJ, Mishra P, Mishra AK, Misra AR. Intranasal mucoadhesive microemulsion of tacrine to improve brain targeting. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(2):116-24.

Capítulo 2 - Experiência

Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução

Este relatório pretende descrever as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular que se iniciou no dia 11 de Março de 2019 e terminou no dia 31 de Maio de 2019. O estágio foi realizado na Farmácia Vitória, num total de 520 horas. A supervisão ficou a cargo da Diretora Técnica da farmácia, Dra. Alcina Leal, com auxílio da restante equipa.

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro contacto do utente com os cuidados de saúde, sendo o seu objetivo primordial a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos para a saúde do utente e aumentar a melhoria da sua qualidade de vida (1).

Sendo assim, é da responsabilidade do Farmacêutico Comunitário a cedência, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, e o seguimento farmacoterapêutico, tudo isto de forma a promover o uso racional do medicamento (1).

Este estágio é por isso fundamental para a conclusão dos estudos em Ciências Farmacêuticas, sendo possível a integração de conhecimentos teóricos numa situação real. Possibilita ainda o trabalho numa equipa multidisciplinar, o que permite perceber a importância deste valorizando assim a profissão.

O objetivo deste estágio curricular é aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação num contexto prático do dia-a-dia de um farmacêutico, verificar a importância da profissão farmacêutica e melhorar a atitude profissional com o utente e com os restantes colegas.

2. Localização, Instalações e Organização da Farmácia Vitória

2.1. Localização e Funcionamento

A Farmácia Vitória situa-se na Rua 5 de Outubro, no Fundão.

Na porta exterior está afixado o seu horário de funcionamento e o nome da diretora técnica, assim como as escalas de turnos das farmácias do município (2).

A Farmácia Vitória está aberta aos seus utentes de segunda a sexta-feira das 8h30 às 20h e aos sábados das 8h30 às 13h (2). A farmácia está de serviço permanente durante uma semana e de cinco em cinco semanas, em rotatividade com as restantes farmácias da cidade do Fundão (3).

2.2. Instalações

As instalações da farmácia cumprem com o disposto no Decreto-lei nº 307/2007, de 31 de Agosto já que permite a segurança e conservação de medicamentos e permite ainda a comodidade e a privacidade dos utentes e dos funcionários (2).

2.2.1. Exterior

Do exterior da farmácia é possível ver uma cruz verde luminosa que disponibiliza informações úteis como a hora, a temperatura e alguns serviços prestados. Para além disso, a farmácia está identificada com um letreiro com o seu nome. Na porta está afixado o horário de funcionamento, a farmácia que se encontra de serviço e o nome da diretora técnica (2).

Para a dispensa de medicamentos durante o serviço noturno, a farmácia possui um postigo, de forma a garantir a segurança do profissional de serviço (1).

As montras são atualizadas periodicamente com informações e produtos de acordo com a época do ano. Pode ainda ser ajustada tendo em conta as campanhas promocionais ou atividades desenvolvidas na farmácia.

2.2.2. Interior

As instalações da Farmácia Vitória são compostas por 2 pisos, que possuem as áreas obrigatórias segundo o disposto pelo anexo da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Apresenta assim uma área de atendimento ao público, dois gabinetes de atendimento personalizado, instalações sanitárias para uso dos utentes, um armazém e um laboratório (4). Para além das zonas obrigatórias possui ainda um segundo armazém de apoio, uma zona de receção de encomendas, instalações sanitárias para a equipa da farmácia, uma área de refeição, uma sala de apoio informático e o gabinete de direção técnica. Todas as áreas obrigatórias referidas têm as dimensões exigidas por lei (4).

A maior área da farmácia é a zona de atendimento ao público: é composta por seis balcões individualizados equipados com computador, leitor ótico, impressora de faturas, caixa, terminal multibanco e uma impressora de etiquetas de posologia. Existem cadeiras à disposição dos utentes, de forma a minimizar o tempo de permanência em pé. Nesta área está ainda uma balança automática e um dispensador de água acessível aos utentes de forma gratuita.

Nesta zona apenas se encontram expostos medicamentos de venda livre, ou seja, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), encontram-se atrás dos balcões de atendimento e não estão acessíveis ao público. Alguns produtos que possuem elevada rotatividade também se encontram armazenados nesta zona em gavetas de apoio à venda. Para além disso, estão ainda expostos os produtos ou medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares, produtos cosméticos e de higiene corporal, podologia, produtos capilares, ortopedia e produtos dietéticos. Esta área pode ainda conter expositores com produtos adequados à altura do ano (por exemplo, protetores solares). Este espaço está em constante modificação de forma a ir ao encontro das necessidades dos utentes.

Os gabinetes individualizados existentes na farmácia permitem um atendimento com maior privacidade. Sendo assim o primeiro gabinete é constituído por todos o material necessário à medicação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, por uma mesa, cadeiras, lavatório e reservatórios específicos para a recolha de resíduos biológicos. O outro gabinete possui marquesa, mesa, cadeiras, lavatório e um *Kit* de urgência caso ocorra uma reação anafilática provocada por alguma vacina ou injetável.

A zona de receção de encomendas está equipada com dois computadores e um telefone fixo, e é nesta zona que se procede à criação e à receção de encomendas e se realizam as devoluções.

A zona de armazém, além das gavetas dos medicamentos, tem algumas prateleiras onde se encontram os produtos em excesso, dispostos por ordem alfabética (de nome comercial ou por princípio ativo caso se trate de medicamentos genéricos) e por forma farmacêutica. Nesta zona existe ainda um frigorífico para a conservação de medicamentos termolábeis.

O laboratório é um espaço reservado para a preparação de manipulados e determinação da acidez do azeite. Este espaço é composto por uma bancada de trabalho, um lavatório com água, um exaustor e um armário que armazena todas as matérias-primas e todo o material de laboratório obrigatório para a preparação de medicamentos manipulados (5).

Os medicamentos e outros produtos de saúde devem, de forma geral, ser conservados a uma temperatura entre os 15 e 25 °C e uma humidade inferior a 60%. No entanto, existem medicamento que exigem ser conservados a temperaturas que variam entre os 2 e os 8 °C.

Para assegurar as boas condições de conservação, duas vezes por dia são verificadas a temperatura e humidade de vários sítios da farmácia. Estes valores são analisados e registados em tabela própria. Todos os termohigrometros são analisados e calibrados anualmente, sendo que depois é emitido um certificado de calibração. Durante o estágio, uma das tarefas que realizei diariamente foi o registo e verificação dos valores de temperatura e humidade.

Na farmácia existe ainda uma pequena biblioteca com documentação e informação científica atualizada, dispondo ainda de acesso à internet.

Por último, a farmácia possui um gabinete reservado à diretora técnica onde são desempenhadas as funções de direção.

2.3. Recursos Humanos

A equipa da Farmácia Vitória é composta por 9 profissionais. O quadro técnico é composto pela Diretora Técnica, uma farmacêutica substituta, quatro farmacêuticos e três técnicos superiores de saúde. Toda a equipa se encontra devidamente identificada com um cartão com o seu nome e respetivo título profissional (2).

Cada colaborador tem as suas tarefas bem definidas, sendo que existe flexibilidade dentro da equipa para a realização das tarefas. Devido aos serviços oferecidos pela farmácia (de podologia e nutrição), esta trabalha ainda em colaboração com outras 3 profissionais destes ramos.

A farmácia conta ainda com uma auxiliar de limpeza e um contabilista.

2.4. Fontes para Consulta Científica

A documentação e informação científica atualizada permite alcançar melhores resultados de saúde, possibilitando assim um melhor aconselhamento ao utente e a prestação de outros serviços farmacêuticos.

A biblioteca da Farmácia Vitória é composta pela Farmacopeia Portuguesa e pelo Prontuário Terapêutico, sendo esta literatura obrigatória (2). Os restantes livros obrigatórios são o livro de reclamações (2), e o livro de registo de manipulados/fichas de preparação (6), sendo que esses não são utilizados como fontes bibliográficas.

A farmácia possui ainda o Formulário Galénico Português, Manual das Boas práticas em Farmácia Comunitária, Manual dos medicamentos Não prescritos, Direto Farmacêutico, Índice Merck, Dicionários de termos Médicos, Simposium Terapêutico, Índice Nacional Terapêutico e, acessível no *website* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), o Resumo das Características dos Medicamentos (RCM).

Para situações de dúvida estão disponíveis centros de informação e documentação como o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e o Centro de Informação do Medicamento (CIM). No decorrer do estágio tive oportunidade de pedir esclarecimentos ao CEDIME sobre a existência de determinados medicamentos e as posologias adequadas.

A transmissão de informação por parte dos delegados de saúde é importante no sentido de se conhecer cientificamente o medicamento ou produtos de saúde e bem-estar, as suas vantagens e as desvantagens e, ainda, outras informações úteis de forma a prestar um bom aconselhamento aos utentes.

Todos os documentos que chegam à farmácia, como circulares informativas, informações do INFARMED, entre outros, são analisados, comunicadas à equipa e, posteriormente, arquivados.

2.5. Sistema Informático

O sistema informático maioritariamente usado na Farmácia Vitória é o SIFARMA 2000, no entanto, está também disponível, em experiência piloto, em todos os computadores o novo SIFARMA. Ambos os sistemas foram desenvolvidos pela Glintt®.

O SIFARMA 2000 tem várias funcionalidades, sendo que o principal objetivo é controlar todo o circuito do medicamento desde a entrada deste na farmácia até à sua dispensa ao utente. Este *software* permite, criar e rececionar encomendas, registar devoluções ao fornecedor, verificar o *stock* do produto na farmácia, impressão de etiquetas para produtos de venda livre, entre outras funcionalidades.

Apesar das suas vantagens nas atividades anteriormente mencionadas, o principal benefício deste sistema prende-se com o atendimento ao utente, isto porque o SIFARMA 2000 fornece informação científica útil no ato da dispensa, tal como, grupo farmacoterapêutico, indicações terapêuticas, posologia e doses, contra-indicações, precauções na utilização do medicamento, interações e principais efeitos secundários. Para além disso, o SIFARMA 2000 obriga a dupla verificação da medicação cedida, de forma a evitar erros na sua cedência. Por outro lado, este *software* permite a criação de uma ficha de utente, onde ficam gravados todos os medicamentos cedidos a essa pessoa, naquela farmácia, contribuindo mais uma vez para a diminuição de erros associados à dispensa de medicação.

Para aceder ao programa cada elemento da equipa possui um nome de utilizadores e *password* que o identifica, sendo que depois cada venda efetuada fica associada a esse elemento, permitindo assim rastrear informação em caso de erros.

Este sistema informático é de elevada importância para o bom funcionamento da farmácia e para uma melhoria das condições de atendimento e aconselhamento, sendo que quando existiam problemas com o sistema tornava o processo de dispensa de medicamentos mais demorado, mais difícil e muitas vezes impossível de realizar.

3. Aprovisionamento e Armazenamento

O controlo e gestão de *stocks* é uma atividade importante para a sustentabilidade da farmácia. Sendo assim, tendo por base a venda de certos produtos e medicamentos e tendo em conta as necessidades do utente são definidos *stocks* mínimos e máximos na ficha de cada produto no SIFARMA 2000.

É assim fundamental uma rigorosa análise do histórico de vendas com conseqüente controlo dos *stocks* de forma a impedir uma rutura de *stock* dos produtos, ou ter um *stock* não adequado à rotação que o produto apresenta.

A área de aprovisionamento é fundamental na farmácia e foi nesta zona que iniciei o meu estágio, auxiliando na receção de encomendas.

3.1. Fornecedores

Os medicamentos e produtos vendidos na farmácia são repostos diariamente por fornecedores que têm parceria com a farmácia. Os fornecedores fazem a entrega de medicamentos e produtos de forma rápida e regular, impedindo assim ruturas de *stock*.

A Farmácia Vitória tem parceria com a Alliance Healthcare, com a Plural e com a Udifar. Sendo assim, a maioria dos medicamentos e produtos são entregues pela Plural, que faz três entregas todos os dias úteis, às 9h30, 14h00 e 19h45. A Udifar faz entrega de produtos às 9h00 e às 16h30, e a Alliance Healthcare faz entrega às 09h00, à 13h40 e às 18h25. Estes fornecedores permitem a reposição de medicamentos diariamente, sendo possível ter medicamentos em falta disponíveis no próprio dia. A escolha dos fornecedores depende dos preços de venda, das horas de entrega, da facilidade em fazer devoluções, dos descontos fornecidos e das condições comerciais

A compra de produtos para a farmácia pode também ser feita recorrendo a delegados de informação médica que representam os laboratórios, sendo que normalmente estas encomendas ao terem um maior volume acabam por ter mais vantagens comerciais para as farmácias.

3.2. Realização de Encomendas

As encomendas são maioritariamente realizadas através do SIFARMA 2000. Sendo assim, há três tipos principais de encomendas: as encomendas diárias, as encomendas instantâneas e as encomendas por via verde.

As encomendas diárias são sugeridas pelo próprio programa com base no *stock* mínimo e máximo do produto. Assim, o *software* propõe a encomenda de um determinado produto para que este atinja novamente o *stock* máximo. Esta encomenda é depois verificada por um elemento da equipa, que determina se há realmente necessidade de comprar aquele produto e na quantidade sugerida pelo sistema, e que escolhe qual o fornecedor que é mais vantajoso.

As encomendas instantâneas são normalmente feitas no ato da dispensa e, servem principalmente para encomendar produtos que não tenham um *stock* habitual ou que não estejam disponíveis na farmácia no momento. Servem principalmente para satisfazer uma necessidade pontual apresentada pelo utente. São selecionados vários possíveis fornecedores e aquele que apresentar melhores condições de compra e hora de entrega é escolhido. O utente é logo informado sobre a hora prevista de entrega do produto e do preço na farmácia.

As encomendas por via verde são efetuadas para produtos que apresentam um grande risco de esgotarem e estas também são feitas sempre que o produto está a ser dispensado. Para realizar esta encomenda é necessário o número da receita (pois o medicamento é associado ao número da receita), sendo que não se pode encomendar mais de 2 produtos por pedido.

As encomendas na farmácia podem ainda ser realizadas por contacto telefónico. Isto acontece principalmente para fornecedores que não aceitam encomendas pelo sistema informático (por exemplo, Lusocoalhos®, Beiravet®, entre outros).

Por último, as encomendas podem ainda ser feitas diretamente ao delegado do laboratório ou por e-mail, sendo que depois são feitas notas de encomenda, que são arquivadas até à entrega do produto.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de contactar com todo o tipo de encomendas referidas anteriormente.

Por motivos económicos, as farmácias associam-se em grupos de compras, pois ao comprar-se centralmente para todas, consegue-se melhores condições nas compras e otimizam-se os custos. A Farmácia Vitória faz parte do Grupo Única que é composto por mais de 100 farmácias. O SIFARMA 2000 tem disponível a informação dos produtos de grupo assinalando-os e destacando-os dos restantes no ato da venda, o que permite fazer opções de dispensa mais rentáveis para a farmácia.

3.3. Receção de Encomendas

Após a entrega dos produtos pelos fornecedores é necessário proceder à sua receção, ou seja introduzir estes produtos no sistema informático para que fiquem disponíveis para venda.

Os produtos encomendados são transportados pelo fornecedor em baques devidamente numerados. Para além disso as encomendas fazem-se ainda acompanhar por fatura ou guias de remessa dos produtos fornecidos. A fatura deve conter: identificação da farmácia e do fornecedor (nome, morada e número de contribuinte); identificação da fatura através do código; data; produtos recebidos com a respetiva designação, código, lote, prazo de validade, quantidade pedida, quantidade enviada, Preço de Venda ao Público (PVP), desconto, Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), Preço de Venda à Farmácia (PVF), preço líquido por unidade e o valor total da fatura. Os MNSRM não necessitam de apresentar o PVP, uma vez que este é estipulado pela farmácia.

A receção dos produtos é realizada no SIFARMA 2000 na área designada por “Receção de encomendas”. Sendo assim, o primeiro passo da receção de encomendas é procurar a referência da encomenda e o respetivo fornecedor, de seguida insere-se o número da fatura e o seu valor total. Os produtos são depois inseridos no sistema informático através de leitura ótica.

No momento da receção das encomendas verifica-se o estado de conservação das embalagens, e para além disso, verifica-se o PVP, o PVF, o prazo de validade, e a quantidade de produto fornecida.

As matérias-primas são acompanhadas de boletim analítico, que é verificado e arquivado, com o nome do fornecedor, número da fatura e data.

O prazo de validade dos produtos rececionados é verificado, e caso este seja inferior ao existente na farmácia ou se o *stock* do produto for zero, a validade é atualizada no sistema. O PVP e o PVF também são verificados e atualizados. Caso o PVP seja diferente dos produtos já existentes na farmácia estes são sinalizados, como alerta no momento da dispensa.

Para os MNSRM o PVP é calculado tendo em conta o PVF, o IVA e as margens de comercialização praticadas na farmácia, e depois estes produtos são etiquetados. Cada etiqueta é composta pelo nome do produto, pelo código de barras, pelo PVP, pelo Código Nacional do Produto (CNP) e pelo IVA.

Alguns medicamentos já apresentam, para além do CNP, o código bidimensional datamatrix, como código de identificação (7).

Antes de finalizar a receção, é conferido o número de embalagens da encomenda com o da receção e o valor debitado na encomenda com o valor obtido no SIFARMA 2000, devendo estes dois parâmetros ser coincidentes com a fatura. Os produtos em falta são transferidos para outro fornecedor. O responsável pela receção deve assinar a fatura e arquivá-la no respetivo dossier para posterior pagamento.

Para encomendas feitas por contacto telefónico ou diretamente aos delegados de informação médica, é necessário criar uma encomenda no programa no separador de “Gestão de encomendas” para que estas apareçam no separador de “Receção de Encomendas”, sendo que a receção se procede como descrito anteriormente.

Depois de todos os produtos serem rececionados e devidamente etiquetados são transportados em caixas para o armazém principal para serem arrumados. Neste processo de rececionamento, os produtos termolábeis têm prioridade, sendo logo transportados para o frigorífico.

3.4. Armazenamento

Depois da receção todos os produtos devem ser guardados no devido local. Em primeiro lugar os produtos farmacêuticos são transportados em caixas próprias para o armazém principal, e aqui são distribuídas pelos respetivos locais de armazenamento.

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são arrumados em armários próprios por ordem alfabética de nome comercial, ou princípio ativo no caso de medicamentos genéricos. Para além disso, há uma separação entre as formas farmacêuticas, sendo assim os comprimidos/ cápsulas, as pomadas/ cremes, produtos oftálmicos, supositórios, pós/ grânulos, ampolas bebíveis e xaropes são armazenados em secções separadas. Nesta zona estão ainda armazenados suplementos alimentares, gotas orais, dispositivos de inalação, e formas farmacêuticas de uso externo, separadamente e por ordem alfabética. Os produtos termolábeis são guardados no frigorífico, de forma a assegurar a sua estabilidade.

Na zona de atendimento apenas são armazenados MNSRM. Para além disso, nesta zona são ainda arrumados produtos cosméticos e de higiene corporal, suplementos alimentares, produtos infantis, medicamentos de uso veterinário e alguns produtos de puericultura. A disposição destes produtos varia ao longo do ano.

Os medicamentos psicotrópicos são arrumados num cofre de dupla fechadura presente no gabinete da diretora técnica.

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos são organizados tendo em conta a sua validade, aplicando-se o princípio FEFO (“*first expire, first out*”) garantindo que os primeiros a sair são os que apresentam validade mais curta.

3.5. Controlo dos Prazos de Validade

Os produtos existentes na farmácia são sujeitos a um controlo rigoroso dos prazos de validade. Isto é importante porque só assim se garante a estabilidade física, química e microbiológica dos medicamentos cedidos na farmácia.

Sendo assim, o SIFARMA 2000 permite emitir uma listagem de produtos que têm o prazo de validade reduzido. Esta listagem é impressa mensalmente. Na Farmácia Vitória é emitida uma listagem de produtos cujo prazo de validade termina dentro de 3 meses. De seguida, todos estes medicamentos são assinalados como prioritários para serem cedidos em primeiro lugar, caso seja possível (tendo em conta, por exemplo, o regime posológico).

A listagem impressa é constituída pelo código e designação do produto, pelo *stock* na farmácia e pelo prazo de validade, para além disso, tem ainda um espaço onde é possível corrigir o prazo de validade caso este esteja incorreto. Durante esta verificação é ainda possível controlar o *stock* dos produtos, sendo assim possível detetar alguns erros de *stock*.

Todos os produtos ou medicamentos cujo término do prazo de validade não permita a sua administração são recolhidos e devolvidos para o fornecedor à qual foram adquiridos. Nos casos em que o fornecedor aceita a devolução, os produtos são normalmente trocados por outros com um prazo de validade superior ou é emitida uma nota de crédito.

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de verificar as validades e efetuar as devoluções quando necessário.

3.6. Devoluções

Por vezes é necessário efetuar devoluções de medicamentos aos fornecedores. Os principais motivos de devolução são: embalagem danificada, erro no pedido, produtos em final de prazo de validade, ou produtos retirados do mercado pelo INFARMED, de acordo com circulares informativas.

Durante o meu estágio a farmácia recebeu uma circular para retirar o produto Fisiogen Ferro FT Caps x 30 do mercado (Circular nº 0350-2019) (Anexo I). Após a chegada da circular, foi verificado o *stock* do medicamento em causa e procede-se à sua devolução.

As devoluções de medicamentos e produtos farmacêuticos são efetuadas através do SIFARMA 2000, no separador “Encomendas”, seguido de “Gestão de devoluções”. Para efetuar uma devolução é necessário o fornecedor (onde se comprou o produto), a designação do produto e respetivo CNP, a quantidade, o motivo da devolução, a origem e o objetivo da devolução (troca de produto ou crédito).

Em seguida é impressa a nota de devolução, normalmente em triplicado, estas devem ser carimbadas e assinadas pelo membro da equipa que efetuou a devolução. O documento original e o duplicado são enviados junto com o produto e o triplicado é assinado pelo estafeta ficando arquivado na farmácia.

Na maior parte das devoluções o fornecedor repõe o produto nas devidas condições ou cria uma nota de crédito. Caso isto aconteça, é necessário depois regularizar a devolução no *software*. Isto é realizado no separador “Regularização de devoluções”. Caso a devolução na seja aceite, é referido o motivo e os produtos são enviados para a farmácia.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar e regularizar várias devoluções de medicamentos e produtos farmacêuticos.

4. Medicamentos e Produtos de Saúde e Bem-estar

A farmácia tem como objetivo a promoção da saúde, e por isso, é constituída por diferentes medicamentos e produtos que têm como objetivo melhor a saúde e qualidade de vida do cidadão. Segundo o artigo 33º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, a farmácia pode ceder ao utente os seguintes produtos: medicamentos, substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto (2).

Apesar da grande variedade de produtos disponíveis na farmácia, os medicamentos de uso humano são os mais importantes deste estabelecimento. Define-se como medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (8).

Os medicamentos encontram-se arrumados por ordem alfabética de nome comercial (ou no caso de medicamentos genéricos por ordem alfabética de substância ativa) em armários de gavetas no armazém principal. Existe ainda uma separação entre pomadas, xaropes, soluções orais, pós e carteiras, medicamentos de uso oftálmico, injetáveis e medicamentos de aplicação retal. Os medicamentos termolábeis estão armazenados num frigorífico. Nas prateleiras encontram-se os produtos de uso capilar, uso externo, suplementos alimentares, gotas orais, homeopatia e produtos do aparelho respiratório.

5. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica, em regime de automedicação ou por indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o uso racional dos medicamentos (1).

Durante a dispensa de medicamentos o farmacêutico deve assegurar que toda a medicação dispensada é segura, isto é, deve verificar a possível existência de interações medicamentosas, contraindicações, duplicação de doses, erros de posologia entre outros.

O farmacêutico tem assim o dever de promover o uso racional do medicamento, devendo informar sobre a correta utilização do medicamento potenciando desta forma a ação terapêutica, deve promover a adesão à terapêutica, e também informar sobre as condições de conservação do medicamento.

5.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos são sujeitos a receita médica quando constituem um risco para a saúde do utente caso sejam utilizados sem vigilância médica, quando são utilizados para fins diferentes daqueles que se destinam, quando contém substâncias cuja atividade ou efeitos adversos necessitam de monitorização ou quando se destinam à administração por via parentérica (8).

A prescrição de medicamentos pode ser realizada através de dois tipos de receitas: a prescrição manual e prescrição por meios eletrónicos. A prescrição por meios eletrónicos pode ser desmaterializada (ou Receita sem papel) ou materializada (9).

A prescrição de medicamentos através de receita manual apenas se realiza em casos excecionais que têm de ser devidamente assinalados pelo médico, isto é, em caso de falência do sistema informático; por inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; prescrição ao domicílio; e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (10).

A receita médica manual é validada tendo em conta os seguintes elementos:

- Número da receita, identificação do médico prescritor e do local de prescrição;
- Dados do utente: nome, número de beneficiário da entidade financeira responsável, regime especial de comparticipação de medicamentos, sempre que aplicável. No Serviço Nacional de Saúde (SNS) representado pelas letras “R” (utentes pensionistas abrangidos por este regime) e “O” (abrangidos por outro regime especial de comparticipação identificado por menção ao respetivo diploma legal);

- Identificação do medicamento: pode ser feita por Denominação Comum Internacional (DCI) ou substância ativa ou marca, forma farmacêutica, dosagem; apresentação - número de unidades da forma farmacêutica e número de embalagens;
- Identificação da posologia e duração de tratamento;
- Identificação de um despacho, se aplicável, junto ao nome do medicamento, que estabeleça um regime especial de comparticipação para determinadas patologias ou grupos de doentes;
- Inclusão da vinheta, data e assinatura do médico prescriptor, vinheta do local de prescrição e, no canto superior direito da receita, está assinalada a exceção legal que permite ao médico fazer a prescrição manual (10).

A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia. Assim, o farmacêutico deve validar a prescrição eletrónica certificando-se que possui a identificação do doente e médico prescriptor, e a entidade responsável pelo pagamento, deve ainda possuir o medicamento por DCI, posologia, forma farmacêutica, dosagem, dimensão da embalagem e número de embalagens (8).

A prescrição de medicamentos pode ser realizado por denominação comercial do medicamento nos seguintes casos: não exista medicamento genérico, caso o medicamento genérico não seja comparticipado, para medicamentos que apenas podem ser prescritas para determinadas indicações terapêuticas estreito, indicação na receita de “Exceção a) do nº 3 do artigo 6º”; reação adversa prévia, indicação na receita de “Exceção b) do nº 3 do artigo 6º” e continuidade de tratamento superior a 28 dias, indicação na receita “Exceção c) do nº 3 do artigo 6º” (9).

Nas receitas materializadas ou manuais podem ser prescritos até quatro medicamentos em receitas distintas não podendo ser prescritas mais de duas embalagens por medicamento, exceto no caso do medicamento se encontrar em embalagem unitária, neste caso podem ser prescritas quatro embalagens do mesmo. No caso de receita desmaterializada cada linha de prescrição só pode incluir um máximo de duas embalagens de cada medicamento ou produto de saúde. No caso de tratamentos prolongados podem ser prescritas até 6 embalagens por linha (10).

Normalmente estas prescrições têm uma validade de 30 dias. A exceção refere-se às receitas materializadas renováveis que podem conter até 3 vias, com a indicação «1.ª via», «2.ª via» ou «3.ª via», que vigoram por seis meses. Cada linha da receita desmaterializada vigora por seis meses, no caso dos medicamentos utilizados em tratamentos prolongados (10).

Depois da validação da prescrição, passa-se então à dispensa de medicamentos. Para isso recorre-se ao SIFARMA 2000, e prossegue-se com o separador “Com comparticipação”. Para

receitas eletrónicas (materializadas e desmaterializadas), procede-se à inserção do número da receita, e do código de acesso. Após este procedimento a receita é inserida automaticamente aparecendo no sistema as linhas de prescrição correspondentes a cada medicamento.

No caso de receitas eletrónicas desmaterializadas pode-se dispensar apenas parte da prescrição consoante as necessidades do utente. Para receitas eletrónicas materializadas a prescrição só é válida para uma dispensa.

Para prescrições manuais, primeiro passo é inserir manualmente os medicamentos que estão nas receitas e depois inserir o plano de comparticipação, de seguida, procede-se à inserção do número da receita e do médico prescriptor.

Qualquer que seja a prescrição apresentada pelo utente o passo seguinte é a verificação por leitura ótica de todos os medicamentos dispensados, isto para garantir que todos os produtos dispensados são os que foram prescritos pelo médico.

Nas receitas manuais ou receitas eletrónicas materializadas, é impresso no verso da receita o número de registo dos medicamentos (com respetivo código de barras), quantidade fornecida, preço de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente, comparticipação do estado e data da dispensa. O utente deve assinar sempre a receita para confirmar os medicamentos que lhe foram dispensados. Adicionalmente, a pessoa que procede à dispensa do medicamento deve carimbar e assinar a receita (9).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de ver e dispensar todos os tipos de prescrições médicas. Para além disso, informei sempre o utente sobre o modo de administração da medicação, o uso a que se destina, possíveis efeitos adversos e a duração do tratamento, tentando sempre esclarecer todas as dúvidas do utente e promovendo o uso seguro e racional do medicamento. Esta comunicação deve ser efetuada verbalmente e reforçada com a impressão da etiqueta de posologia, que tem como vantagem a possibilidade de utilização de pictogramas.

5.2. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial

Medicamentos que contenham substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas estão sujeitos a receita médica especial. Para além disto, estes medicamentos possuem um elevado risco de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser usado para fins ilegais (8).

Antes de finalizar a dispensa destes medicamentos, o SIFARMA 2000 requer a identificação do adquirente, sendo que é necessário preencher os seguintes dados: nome, número de

identificação, idade, data de nascimento, validade do cartão de cidadão ou bilhete de identidade e morada. Para além disso, ficam registadas as informações relativas ao médico prescritor.

Após a conclusão da dispensa é emitido um talão designado como “Documento de psicotrópicos”, que contém todas as informações supracitadas e o código do medicamento dispensado. Cada talão possui o número de venda sequencial. Caso a dispensa seja efetuada através de uma prescrição eletrónica materializada ou uma prescrição manual o talão deve ser anexado à receita. É obrigatório manter o arquivo de todos os documentos durante pelo menos 3 anos, incluindo os talões e fotocópias das receitas caso se tratem de receitas manuais ou eletrónicas materializadas (9).

No início de cada mês são verificados todos os Documentos de Psicotrópicos, de forma a garantir que todas as informações referidas anteriormente estão corretas e se encontram válidas.

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de dispensar medicamentos sujeitos a receita médica especial. Para além disso, verifiquei que a maioria dos medicamentos dispensados são para o controlo da dor, como por exemplo, tapentadol.

5.3. Regimes de Participação

Muitos MSRM são participados pelo estado para que o utente não tenha de suportar o custo total do medicamento. Atualmente existe a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral ou de um regime especial. No regime geral o Estado paga uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com escalões. O regime especial aplica-se a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou doentes (9). Para o regime geral os escalões atualmente em vigor encontram-se detalhados na Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho (11).

A maioria das participações é assim assegurada pelo SNS, tanto em regime normal como em regime pensionista.

Outros regimes de participação com que tive contacto foram o regime de trabalhadores emigrantes, DS-SNS diabéticos, regimes direcionados a determinadas patologias como a doença de Alzheimer, lúpus e doença inflamatória intestinal. Dentro dos subsistemas de participação, os mais frequentes são o Serviço de Assistência Médico Social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas (SAMS), as Energias de Portugal (EDP) e a Caixa Geral de Depósitos (CGD).

5.4. Dispensa de Produtos ao Abrigo de um Protocolo

Tendo em conta o aumento da prevalência de Diabetes Mellitus em Portugal, torna-se essencial a comparticipação dos dispositivos médicos relacionados com esta doença. Sendo assim, o Estado comparticipa até 85% do PVP em tiras-teste, e 100% do PVP na aquisição de agulhas, seringas e lancetas (12,13).

Mais recentemente os dispositivos de apoio a doentes ostomizados também ficaram sujeitos a comparticipação do estado. Sendo assim, estes dispositivos médicos são comparticipado pelo estado em 100% do PVP (14,15).

5.5. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Urgência

A cedência de MSRM em urgência trata-se da dispensa de medicamentos a utentes quando estes não apresentam a prescrição médica, mas a falta dessa medicação apresente um risco para a vida.

O farmacêutico, baseando-se em informação médica, certifica-se de que fármaco se trata, qual a dosagem e forma farmacêutica correta, recorrendo à ficha do utente. A situação é posteriormente regularizada com a apresentação da respetiva receita médica.

5.6. Dispensa de Medicamento Genérico

A farmácia tem a obrigatoriedade de ter em *stock*, no mínimo, três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos de cada grupo homogéneo (9).

Aquando da dispensa, e sempre que a prescrição o permitir, o utente é informado da existência de medicamentos genéricos, sendo que este tem direito de opção na escolha do medicamento.

5.7. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM são todos os medicamentos que não cumprem as características de um MSRM citadas anteriormente, segundo o artigo 115º do Decreto-lei 176/2006, 30 Agosto (8).

A cedência de MNSRM pode ser feita por indicação farmacêutica ou a pedido do utente. Estes medicamentos visam apenas tratar sintomas ou transtornos menores, sendo que neste âmbito o farmacêutico apresenta um papel importante.

Caso seja por indicação farmacêutica, o farmacêutico deve começar por perceber qual o sintoma apresentado pelo utente, deve ainda questionar o utente sobre a duração do

problema de saúde, a existência de outros sintomas ou doenças e ainda sobre possíveis medicamentos que o utente já se encontra a tomar.

De seguida, o farmacêutico pode aconselhar o medicamento que melhor se adequa às necessidades do utente. Este deve ser informado à cerca dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica. O farmacêutico pode ainda informar sobre medidas não farmacológicas que possam auxiliar na resolução do sintoma.

Caso o farmacêutico considere que os sintomas não se tratam de transtornos menores e suspeite da necessidade de diagnóstico médico, o doente deverá ser encaminhado ao médico.

Em muitos casos, quando o utente se dirige à farmácia já sabe o produto que precisa, sendo que nestes casos se trata de automedicação. O farmacêutico também desempenha um papel fundamental nestas situações, isto porque deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado, contribuindo assim para o uso racional do medicamento.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de exercer aconselhamento farmacêutico de MNSRM, em diversas situações. Neste sentido, percebi a importância do farmacêutico uma vez que o utente recorre muitas vezes a estes profissionais de saúde em primeiro lugar.

5.8. Medicamentos de Uso Veterinário

Segundo o Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro, um medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (16).

Os medicamentos de uso veterinário mais cedidos na farmácia são desparasitantes internos e externos. Quando o farmacêutico dispensa estes medicamentos tem que informar o utente sobre o modo de administração e a quantidade a administrar, esta normalmente tem por base o peso do animal.

Na Farmácia Vitória encontram-se disponíveis várias formas farmacêuticas de desparasitantes. De realçar, comprimidos (Bravecto®, Simaprica®) pipetas (Frontline®, Advantage® e Advantix®) e coleiras (Seresto® e Scalibor®) como desparasitantes externos, e comprimidos (Milbemax®, Tenil vet®, Drontal®) e pastas (Strongid®) como desparasitantes internos.

É ainda muito comum a dispensa de pilulas anticoncepcionais (Megcat®, Piludog®, Pilucat® e Pilusoft®).

Os utentes podem também apresentar uma receita de medicina veterinária, caso o medicamento a dispensar seja um MSRM. Nestas situações é arquivada na farmácia uma fotocópia da receita de medicina veterinária juntamente com um duplicado da fatura, comprovando que o medicamento que foi dispensado é o que se encontrava na receita. (Anexo II).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de dispensar vários medicamentos de uso veterinário, garantido um aconselhamento detalhado ao utente.

6. Preparação de Medicamentos

6.1. Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (6).

Os medicamentos manipulados officinais são “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. O medicamento preparado segundo uma fórmula magistral é “preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina” (6).

Na Farmácia Vitória, existe um laboratório equipado com todo o material previsto pela legislação. Sendo assim possui um bancada e armários onde estão guardados todos os materiais e matérias-primas necessárias à preparação de manipulados, possui ainda um aparelho TOPITEC®, para a preparação de pomadas e cremes. Para além disso, possui os livros de consulta obrigatória, Farmacopeia Portuguesa e Formulário Galénico Português (2).

A prescrição de medicamentos manipulados deve indicar de forma clara que se trata de um medicamento manipulado. Para além de aparecer escrito a palavra “manipulado”, pode ainda aparecer escrita a sigla f.s.a (faça segundo a arte).

As matérias-primas possuem um boletim analítico que comprova que cumprem os requisitos da Farmacopeia IX.

As fichas de preparação de manipulados encontram-se no Formulário Galénico Português ou na Farmacopeia Portuguesa e obedecem à Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho (6).

Nas fichas de preparação são registadas as matérias-primas utilizadas, os respetivos lotes e as operações efetuadas, de maneira a poder ser reconstituído o histórico de cada preparação. As fichas de preparação dos manipulados são guardadas pelo menos durante três anos.

No final da preparação é definido o prazo de validade e elaborado o devido rótulo, onde deve constar a identificação da farmácia e nome da diretora técnica, a identificação do utente e do médico prescriptor, a descrição completa da fórmula por extenso, a data da preparação, as instruções especiais de utilização e/ou de conservação e prazo validade.

O preço é calculado de acordo com a legislação em vigor nos termos da Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, e resulta da soma dos preços de todos os componentes usados e dos honorários da respetiva manipulação, sujeitando-se ao IVA de 6% e à adição do preço da embalagem (17).

Apesar de devidamente equipada, a Farmácia Vitória prepara poucos medicamentos manipulados. No entanto, durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir e auxiliar na preparação de uma Pomada de Vaselina Salicilada a 2%.

6.2. Preparações Extemporâneas

Alguns medicamentos apresentam baixa estabilidade na sua formulação final, sendo assim, só podem ser preparados no momento da dispensa, sendo que por isso, se designam por preparações extemporâneas. A maioria destes medicamentos trata-se de suspensões orais para administração a crianças, sendo na sua maioria antibióticos.

Cada medicamento tem o seu método de preparação próprio sendo que por isso deve-se ler atentamente as regras de preparação. No entanto, por norma, estes medicamentos devem ser agitados em primeiro lugar para soltar o pó, depois deve-se adicionar água destilada conforme as especificações, e por último agitar vigorosamente até obter um aspeto homogéneo.

No fim deve-se informar o utente sobre as condições de conservação do medicamento e sobre a necessidade de agitar antes de administrar.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de observar e reconstituir algumas preparações extemporâneas.

7. Outros Produtos de Saúde

A Farmácia Vitória oferece uma grande variedade de produtos de saúde aos seus utentes, sendo por isso importante a constante formação do farmacêutico para que este possa aconselhar estes produtos.

7.1. Produtos de Dermocosmética e Higiene Corporal

A área da dermocosmética é de elevada importância numa farmácia comunitária, já que a procura e a oferta destes produtos é cada vez maior, existindo assim uma grande variedade de produtos cosméticos e de higiene corporal.

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (18).

Na Farmácia Vitória existe uma grande variedade de marcas para mulher, homem e bebé. Estes produtos encontram-se na área de atendimento ao público e qualquer utente pode ter acesso aos mesmos.

Algumas das marcas existentes na farmácia são: Bioderma®, Avène®, La Roche-Posay®, Vichy®, A-Derma®, Mustela®, Lierac®, Uriage®, Papillon®, Eucerin®, Jowaé®, Neutrogena® e ISDIN®. Dentro de cada marca existem diferentes gamas específicas para cada área do corpo e cada tipo de pele.

A nível da higiene oral existem diferentes pastas dentífricas, colutórios e acessórios ortodontários. As principais marcas de produtos existentes na farmácia são Elgydium®, Corega®, Curaprox® e Paradontax®.

Durante o meu estágio percebi a importância do farmacêutico no aconselhamento de produtos cosméticos, tendo em conta o aumento da prevalência de doenças dermatológicas. Esta área requer uma constante formação e atualização por parte do farmacêutico, já que está em crescimento, e cada vez mais surgem novas marcas e novos produtos.

7.2. Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial

Os produtos dietéticos pediátricos incluem leites, farinhas lácteas e papas, sendo estes normais ou específicas para bebés com intolerâncias. Estes produtos servem para colmatar

todas as necessidades do bebê, para situações em que não é possível o aleitamento materno ou quando este não é suficiente.

As principais marcas de leites existentes na farmácia são: são Nan® e Nutribén®. Estes produtos estão adaptados às diferentes idades e às diferentes necessidades do bebê. Uma novidade são os leites de cabra da Dr Browns®, sendo que na Farmácia Vitória se encontram disponíveis o Capricare® 1 (0-6 meses) e o Capricare® 2 (a partir dos 6 meses). Estes leites apresentam-se vantajosos porque podem ser consumidos por crianças com intolerância às proteínas do leite de vaca.

Os produtos para alimentação especial têm como objetivo suplementar deficiências nutricionais, no entanto, não substituem uma alimentação variada e completa. Estes produtos podem ser hiperproteicos ou hipercalóricos e são essencialmente utilizados em situações geriátricas, pós-operatório ou perdas de peso acentuadas. Na Farmácia Vitória existem diversas marcas, entre as quais, Fortimel®, Meritene® e Resource®.

7.3. Suplementos Nutricionais e Fitoterapêuticos

Os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (19).

As principais marcas de suplementos nutricionais existentes na Farmácia Vitória são Advancis®, Absorvit® e Viv® (marca exclusiva das Farmácias Portuguesas). Estas marcas têm uma vasta gama de produtos que favorecem o funcionamento de vários sistemas, existindo suplementos específicos para os ossos, articulações, fígado, sistema digestivo, entre outros.

Medicamentos fitoterapêuticos são “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” (8). Os mais solicitados são produtos contendo extrato de valeriana e produtos que intervêm a nível do sistema gastrointestinal.

Apesar de se tratarem de substâncias naturais, não estão isentas de interações com outros fármacos e efeitos adversos. Neste sentido, é importante fazer uma avaliação da medicação do utente e das possíveis interações, escolhendo o mais adequado a cada situação, com informação correta da posologia

7.4. Dispositivos Médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; iv) Controlo da concepção” (20).

Existem diversos dispositivos médicos disponíveis na Farmácia Vitória, salientando-se o material de uso parentérico (seringas e agulhas), produtos ortopédicos (meias de compressão, canadianas), material utilizado no tratamento e proteção de feridas (gases, pensos estéreis, ligaduras), dispositivos com a função de medição (termómetros, medidores de pressão arterial, medidores de glicémia).

8. Serviços de Saúde

Na Farmácia Vitória são oferecidos uma vasta gama de serviços de saúde.

Os serviços mais pedidos são a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, sendo estes, o colesterol, glicémia, triglicéridos e pressão arterial. Para além disso, é possível determinar parâmetros antropométricos (peso e altura). Os aparelhos utilizados para a medição da pressão arterial e dos parâmetros antropométricos são calibrados anualmente por uma empresa externa sendo emitido um certificado de calibração. Os aparelhos usados para a medição do colesterol, glicémia e triglicéridos são calibrados na farmácia, sempre que são mudadas as tiras de medição, com recurso a uma solução de controlo. Se os valores obtidos se encontram dentro do intervalo estabelecido, o aparelho é considerado calibrado.

Após a realização de qualquer um dos serviços ou testes, os valores obtidos são comunicados e registados num cartão disponibilizado ao utente, que permite ao farmacêutico um melhor controlo e conhecimento da situação clínica. É possível o registo dos valores obtidos na ficha do utente no SIFARMA 2000 caso este tenha ficha de acompanhamento.

Para além disso, a Farmácia Vitória oferece ainda consultas de nutrição clínica, nutrição desportiva e podologia.

Na farmácia são ainda administrados injetáveis e vacinas, não constantes no plano nacional de vacinação, sendo a administração realizada por um farmacêutico certificado.

A farmácia Vitória oferece ainda um serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que permite a organização da medicação semanal para certos utentes. A principal vantagem deste serviço é aumentar a adesão à terapêutica de utentes polimedicados, permitindo que estes tomem a medicação no dia e hora certos.

Durante a minha permanência na farmácia tive a oportunidade de realizar a avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e também preparar a medicação para os utentes que usufruem deste serviço.

9. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é uma atividade que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos possibilitando assim o seguimento dos possíveis efeitos adversos destes (1).

Enquanto farmacêutico é importante estar atento às reações adversas ao medicamento (RAM) descritas pelos utentes, para além disso, é um dever do farmacêutico reportar todas as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento.

Quando se suspeita de uma RAM esta deverá ser registada através da notificação ao Sistema Nacional de Farmacovigilância ou, para a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, através do preenchimento de um formulário em suporte papel ou online no portal RAM, de caráter confidencial (1).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de reportar uma RAM que foi enviada para a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior. A reação adversa foi referente ao medicamento Salofalk® 1g supositórios. (Anexo III)

10. Gestão e Contabilidade

Periodicamente as receitas em papel são verificadas, tendo em conta a legislação em vigor e depois são separadas por lote, consoante o organismo. Cada lote é constituído por um máximo de 30 receitas.

No final do mês, a diretora-técnica, auxiliada pela farmacêutica adjunta, imprime os verbetes dos lotes, tendo estes a informação relativa à entidade, organismo (código informático, nome e sigla), identificação da farmácia, respetivo código da ANF e carimbo, mês e ano; número

sequencial do lote; quantidade de receitas e produtos; valor total do lote em PVP, preço a pagar pelos utentes e comparticipação do organismo.

A faturação referente ao SNS é enviada por correio, devendo fazer-se acompanhar do receituário com os respetivos verbetes, a “relação resumo dos lotes” e a “fatura mensal de medicamentos” assinada, datada e carimbada. São impressos quatro exemplares dos dois últimos documentos citados, sendo enviados três para o Centro de Conferência de Faturas e um arquivado na farmácia.

Por sua vez, a faturação que não faz parte do SNS, é enviado para a ANF. Os documentos a enviar são os verbetes, três documentos relativos à “relação resumo dos lotes” e três registos da “fatura mensal de medicamentos” todos assinados, datados e carimbados. Ficando uma cópia de cada exemplar arquivado na farmácia. É da responsabilidade da ANF reencaminhar a faturação para as entidades responsáveis (Energias de Portugal (EDP), Caixa Geral de Depósitos, Sindicato dos Bancários Sul e Ilhas, Medis-CTT entre outras). Por sua vez, cada organismo devolve o valor da comparticipação à ANF, que o encaminha de volta à farmácia.

Todo o receituário é depois conferido, e devolvido à farmácia caso apresentem algum erro. O receituário que apresentar erros é corrigido, se possível, e refatura-se no mês seguinte.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de verificar a conferência do receituário e o fecho da faturação do mês de Abril.

11. VALORMED

O Valormed é um sistema de gestão de resíduos de medicamentos. Este sistema procede à recolha e tratamento de resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano, contendo ou não restos de medicamentos. Estes resíduos são recolhidos e tratados de forma segura, evitando assim contaminações ambientais e riscos para a saúde pública (21).

Os utentes devem entregar medicamentos fora de prazo ou que já não utiliza/necessita e os materiais usados no acondicionamento e embalagem dos produtos adquiridos (cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, etc.). De igual modo também devem ser entregues os acessórios utilizados para facilitar a sua administração (colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas, etc.) (21).

Quando o contentor se encontra cheio é devidamente selado, e é dado saída deste contentor no *software*. Depois é emitido um talão que contém as informações da farmácia e da transportadora que recolhe os contentores (geralmente, a Plural). Este talão deve ser assinado pelo farmacêutico e pelo estafeta que recolhe o contentor.

Durante o meu estágio tentei apelar aos utentes para entregarem estes resíduos na farmácia, sendo que muitos já tornaram esta prática recorrente.

12. Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas tem como objetivo prevenir infeções pelo VIH e pelos vírus Hepatite B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica em pessoas que utilizam Drogas Injetáveis. Este programa assegura a distribuição de material esterilizado e a recolha e destruição de material usado (22).

Neste programa são fornecidos *Kits* em troca de seringas usadas. As seringas usadas são depositadas num contentor de corto-perfurantes (até $\frac{3}{4}$ da sua capacidade). O *Kit* é composto por duas seringas, dois filtros, dois toalhetes desinfetantes, duas ampolas de água bidestilada, duas carteiras de ácido cítrico, dois recipientes e um preservativo.

O registo dos *Kits* é efetuado no sistema informático, de forma a determinar o impacto do programa.

13. Cartão das Farmácias Portuguesas

A Farmácia Vitória faz parte do grupo das Farmácias Portuguesas, promotor do cartão Saúde.

Para os utentes que possuem o cartão Saúde, todas as compras realizadas em medicamentos, produtos de saúde e bem-estar e serviços farmacêuticos “valem” pontos. Os pontos acumulados podem ser trocados por produtos do catálogo de pontos ou transformados em vales de desconto que podem ser utilizados no pagamento da conta da farmácia. Desta forma, o cartão saúde proporciona várias vantagens e benefícios e pode ser visto como um cartão de fidelização dos utentes às farmácias aderentes (23).

14. Outras Atividades e Ações de Sensibilização

O objetivo da farmácia é, para além de um espaço de dispensa de medicamentos, o envolvimento com a comunidade, para a adoção de um estilo de vida saudável.

Durante a minha permanência na Farmácia Vitória tive a oportunidade de assistir a várias ações de formação. Tive a oportunidade de estar presente na palestra “A Nutrição e o Cancro” promovida pela ANF (Anexo IV). Para além disso, tive ainda a possibilidade de participar no 1º Seminário de oncologia do Fundão: “Cancro Colorretal- Conhecer para prevenir”, e no Workshop de Estomaterapia (Anexo V e VI).

Tive também a oportunidade de participar em algumas ações de formação na comunidade promovidas pela Farmácia Vitória. Neste âmbito, realizei uma apresentação sobre Pediculose em duas escolas do conselho. Ajudei ainda no planeamento e organização das atividades desenvolvidas pela farmácia no âmbito do Dia da Criança.

A Farmácia Vitória aderiu à petição da Assembleia da República: “Salvar as Farmácias, cumprir o SNS”, que tem como objetivo garantir a igualdade no acesso aos medicamentos e combater a falta de alguns medicamentos.

Para além disso, a Farmácia Vitória aderiu ao programa Abem, este tem como objetivo garantir que todos os portugueses, especialmente aqueles que se encontrem em situações de carência monetária, tenham acesso aos medicamentos que necessitam.

15. Conclusão

O estágio curricular na Farmácia Vitória permitiu-me perceber o papel e a importância que o farmacêutico exerce no âmbito da farmácia comunitária.

Tive a oportunidade de conhecer todo o circuito do medicamento e perceber todas as atividades de um farmacêutico comunitário, que estão muito para além da simples dispensa do medicamento.

O farmacêutico deve assim construir uma relação de confiança com os utentes, tendo sempre como prioridade a promoção de saúde e o uso racional do medicamento.

A farmácia comunitária é um sítio de constante evolução, sendo que o farmacêutico tem que manter o seu conhecimento científico sempre atualizado, sendo assim de extrema importância as formações realizadas neste âmbito.

Todos os dias o farmacêutico é confrontado com novos desafios, sendo que estes contribuem para o seu crescimento enquanto profissional. Todas as tarefas que desempenhei durante o meu estágio permitiram-me consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do curso e adquirir novos conhecimentos e capacidades.

Em suma, o estágio curricular na Farmácia Vitória foi essencial para a conclusão dos meus estudos preparando-me assim para o mercado de trabalho.

16. Referências Bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
2. Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
3. Portaria nº 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1ª série, nº 177, 12 de setembro de 2012.
4. Deliberação nº 1502/2014 de 3 de julho. Diário da República, 2ª série, nº 145, de 30 de julho de 2014.
5. Deliberação nº 1500/2004 7 de Dezembro. Diário da República, 2ª série, nº 303, de 29 de Dezembro de 2004.
6. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. Diário da República, 1ª Série-B, nº 129, 2 de Junho de 2004.
7. Circular Informativa: Implementação dos dispositivos de segurança nos medicamentos de uso humano 2019 p. 1-7.
8. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
9. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 5, pp.1-39, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2018.
10. Portaria nº 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, 1ª série, nº 144, 27 de julho de 2015.
11. Portaria nº 195-D/2015 de 30 de junho. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
12. Portaria nº 15/2018 de 11 de janeiro. Diário da República, 1ª série, nº 8, 11 de janeiro de 2018.
13. Portaria nº 35/2016 de 1 de março. Diário da República, 1ª série, nº 42, 1 de março de 2016.

14. Portaria nº 92-F/2017 de 3 de março. Diário da República, 1ª série, nº 45, 3 de março de 2017.
15. Portaria nº 284/2016 de 4 de novembro. Diário da República, 1ª série, nº 212, 4 de novembro de 2016.
16. Decreto-Lei nº 314/2009 de 28 de Outubro. Diário da República, 1ª série, nº 209, 28 de Outubro de 2009.
17. Portaria nº 769/2004 de 1 de Julho. Diário da República, 1ª Série-B nº 153, 1 de julho.
18. Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de Setembro. Diário da República, 1ª série, nº 185, 24 de Setembro de 2008.
19. Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho. Diário da República 1ª série - A, no 147, 28 de junho de 2003.
20. Decreto-Lei nº 145/2009 de 17 de Junho de 2009. Diário da República, 1ª série, nº 115, 17 de Junho de 2009.
21. VALORMED. Disponível em: <http://www.valormed.pt/>, acedido a 22 de Maio de 2019.
22. Programa Troca de Seringas. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/servicospartilhados-de-saude/>, acedido a 25 de Maio de 2019.
23. Cartão Saúda. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда/como-funciona>, acedido a 25 de Maio de 2019.

Capítulo 3- Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os serviços farmacêuticos hospitalares são o serviço que assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e promove a investigação científica e o ensino (1).

A farmácia hospitalar realiza diversas atividades, entre as quais a seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, aconselhamento aos utentes e outros profissionais de saúde (2).

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar foi realizado no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB), mais concretamente no Hospital Pêro da Covilhã, no período de 21 de Janeiro a 8 de Março de 2019, sobre a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca, diretora dos Serviços Farmacêuticos.

O CHUCB encontra-se acreditado pela JCI (Joint Commission International), sendo que os Serviços Farmacêuticos (SF) são adicionalmente certificados pela norma NP EN ISO 9001/2008 devido ao sistema de Gestão de Qualidade implementado.

De seguida apresento os princípios gerais do funcionamento dos SF bem como todas as competências adquiridas durante o período que passei em cada um dos quatro setores dos SF do CHUCB: Setor de Farmacotecnia, Setor de Aquisição e logística, Setor de Ambulatório e Setor de Dose Unitária.

2. Recursos Humanos

A equipa dos SF do CHUCB é constituída por nove farmacêuticos, seis Técnicos Superiores de Diagnósticos e Terapêutica (TSDT), seis assistentes operacionais (AO) e uma administrativa. Cada membro da equipa está dividido por setores, no entanto, estes estão disponíveis a ajudar noutras áreas sempre que necessário.

3. Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos são todos os procedimentos realizados pelos SF que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes de todo o hospital (1).

A gestão de medicamentos engloba diversas atividades entre as quais a seleção, aquisição, armazenamento e distribuição (exceto a distribuição dose unitária, distribuição em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais) de medicamentos (1).

3.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos

A seleção dos medicamentos nos SF deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as necessidades de cada hospital. A seleção de medicamentos a incluir no FHNM tem que ser feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), da qual o farmacêutico afeto a este setor faz parte (1).

O farmacêutico responsável por este setor deve garantir que os doentes recebem os medicamentos e outros produtos de saúde ao melhor preço e qualidade (1).

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde é realizada pelos SF em articulação com o Serviço de Aprovisionamento (SA) do CHUCB (3). O farmacêutico é responsável pela gestão de *stocks* e pelo pedido de compra, enquanto o SA deve analisar o pedido, emitir a nota de encomenda e enviá-la ao fornecedor (3).

A maioria das aquisições são efetuadas de forma centralizada através do “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde”, resultante dos contratos públicos de aprovisionamento assinados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). A aquisição pode ainda ser realizada por concursos públicos limitados ou por negociação direta com o laboratório.

No caso de existir urgência na aquisição de um medicamento ou produto de saúde, podem ser feitas requisições aos distribuidores locais, às farmácias comunitárias próximas, ou elaborado um pedido de empréstimo entre hospitais.

Em algumas situações excecionais, em que não existem medicamentos similares e dada a sua relevância terapêutica (4), pode ser necessário recorrer a um medicamento que não possui Autorização de Introdução no Mercado em Portugal. Nestes casos, é elaborado um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED, que concede ou não essa autorização. Cada AUE corresponde a um medicamento e tem, por norma, um ano de validade, pelo que deve ser submetido anualmente um novo pedido de AUE para esse medicamento (4).

3.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

O local de receção de medicamentos e produtos farmacêuticos situa-se no extremo dos SF com acesso direto ao exterior e próximo do armazém central para facilitar o seu armazenamento (1).

A área é constituída por uma bancada metálica, um frigorífico para os medicamentos termolábeis e uma estante sinalizada com fita vermelha e branca, onde ficam guardados os citotóxicos até à sua receção. Nesta zona existe um *Kit* de contenção de derrames de citotóxicos.

A receção e registo de entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos na aplicação informática pelo funcionário do Serviço de Logística Hospitalar são depois encaminhados para os SF onde se procede à sua conferência. Durante a minha permanência neste setor assisti todos dias à conferência das encomendas.

Sendo assim, a conferência é feita pelo TSDT e por um assistente técnico do Serviço de Logística Hospitalar. Realiza-se uma vez por dia por norma à tarde. Todos os produtos da cadeia do frio devem ser encaminhados para um frigorífico e aí permanecem até serem conferidos.

Faz-se a conferência qualitativa e quantitativa com a guia de receção. Os produtos vêm acompanhados de duas guias de receção, conferindo-se o lote e prazo de validade e verifica-se também as condições do produto. Uma das cópias das guias permanece nos SF e outra retorna ao Serviço de Logística Hospitalar. Sendo que ambas as guias têm de ser assinadas e datadas pelo TSDT. Todas as não-conformidades detetadas na receção das encomendas são registadas, constituindo estas um indicador de qualidade (3).

Alguns produtos como as matérias-primas e os hemoderivados têm de se fazer acompanhar por um boletim de análise e se necessário a ficha de dados de segurança. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos necessitam de se fazer acompanhar de um duplicado do anexo VII (3).

Os medicamentos citotóxicos são rececionados de forma separada dos restantes medicamentos e as suas caixas inspecionadas para verificar se não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte. Se ocorrer algum derrame deve recorrer-se ao *Kit* de derrames de citotóxicos que consta nesta área. No serviço de Logística Hospitalar, no setor de receção de encomendas está disponível uma lista de todos os citotóxicos utilizados nos serviços para que se realize a separação e existe também um *Kit* de derrames. Os citotóxicos devem ser manuseados com luvas. Estes são transportados para o armazém central numa caixa devidamente identificada.

Os medicamentos com prazo de validade inferior a seis meses só podem ser rececionados com a autorização do farmacêutico responsável pelas aquisições. Caso sejam aceites, os que tiverem uma validade inferior a 4 meses devem ser inseridos numa lista própria.

Para os medicamentos destinados ao sistema de distribuição individual que não venham devidamente identificados e para todos aqueles que se justifique são elaborados rótulos.

3.3. Armazenamento

Após a sua receção, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são acondicionados nas respetivas prateleiras, devendo ser armazenado segundo o princípio de “*first expire-first out*” (FEFO) ou seja, os medicamentos com prazo de validade inferior são dispostos à frente de forma a serem utilizados primeiro.

O CHUCB encontra-se dividido em diversos armazéns garantindo um acesso eficiente aos medicamentos, sendo assim, o armazém 10 é o armazém central, o armazém 11 corresponde à farmácia satélite do hospital do Fundão, o armazém 12, corresponde ao setor da dose unitária, o armazém 13 corresponde à Farmacotecnia, os armazéns 14 ao 17 correspondem ao Pyxis™, o armazém 18 é o armazém de quarentena e o armazém 20 trata-se do setor do ambulatório.

A sala principal é então constituída por um setor geral onde são armazenados artigos de uso geral e outras subdivisões mais específicas como: antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, colírios, material de penso, leites, tuberculostáticos, produtos para estomatologia e anticoncecionais. Os citotóxicos estão arrumados numa zona separada dos restantes medicamentos, identificada com fita branca e vermelha e com o alerta de “Medicamentos Citotóxicos” com fundo vermelho, e as prateleiras estão invertidas de forma a evitar derrames. Junto aos citotóxicos existe um *Kit* de contenção de derrames. Existem ainda reservas que são produtos que pela elevada quantidade, não podem ser acondicionados em espaço próprio e prateleiras para a alimentação entérica e parentérica. Por último, também separados dos restantes medicamentos estão os estupefacientes e psicotrópicos que se encontram dentro de um cofre (1,3). O armazém central possui ainda na bancada gavetas com um conjunto de medicamentos que são mais requisitados pelos serviços possibilitando um acesso mais rápido a estes.

Fora da sala principal existem duas câmaras frigoríficas onde são armazenados produtos termolábeis, que são produtos sensíveis à temperatura. Há ainda mais três salas separadas, uma com soros de grande volume, outra com soros de pequeno volume e outro com desinfetantes e antissépticos. Para além disto, há um armazém de produtos inflamáveis que cumpre condições especiais de armazenamentos (local individualizado do restante armazém com acesso pelo interior com porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora;

paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo; vão exterior fusível; chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligado ao esgoto (1)). Por último, faz ainda parte deste armazém todas as matérias-primas existentes no laboratório de farmacotecnia onde se preparam os manipulados não estéreis.

O armazenamento é feito pelo AO sob a supervisão do TSDT, exceto no caso de Estupefacientes/Psicotrópicos, em que é feito pelo TSDT. Durante a minha permanência neste setor colaborei no armazenamento de medicamentos após a sua receção.

Deve proceder-se à rotulagem de medicamentos rececionado sempre que estes não contenham toda a informação necessária [DCI (Denominação Comum Internacional), dosagem, forma farmacêutica, validade e lote] antes do seu armazenamento. A emissão dos rótulos é da responsabilidade do TSDT, sendo que a rotulagem dos medicamentos é função dos AO. É efetuado um registo de todos os medicamentos rotulados.

Não necessitam de ser rotulados medicamentos que saem em grandes quantidades para o setor Ambulatório, tal como não é preciso rotular formas orais que serão dispensadas pela FDS (Fast Dispensing Machine).

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversos setores ou prateleiras sendo organizados em cada um deles por ordem alfabética de DCI.

Durante a minha permanência neste setor auxiliei no armazenamento de medicamentos no armazém 10.

3.3.1. Controlo de Stocks

No armazém central e no armazém da Dose Unitária são realizadas contagens de *stock*. Sendo assim, são feitas contagens à terça e quarta-feira tendo em conta a classificação ABC. Nestes dias, os medicamentos contados em ambos os armazéns são os mesmos de forma a permitir acertos nos *stocks* se necessário. Esta contagem não se encontra de acordo com o procedimento operativo interno devido à falta de recursos humanos (3).

As contagens resultantes são conferidas com o *stock* informático e caso existam divergências de *stock* estas devem ser corrigidas. À sexta-feira só se efetuam contagens no armazém 10, isto inclui, pomadas, colírios, anestésicos, material de penso, soro, desinfetantes e inflamáveis (3).

3.3.2. Controlo de Validades

Mensalmente é impressa uma listagem que contém todos os produtos com validade a expirar dentro de 4 meses. De seguida, verifica-se a existência destes produtos nos armazéns dos SF.

Posteriormente registam-se os produtos e respetivas quantidades numa lista. Esta é enviada ao SA a fim de entrar em contacto com laboratórios para uma possível troca ou crédito desses produtos. Para além de elaborar esta lista estes medicamentos são ainda rotulados com um etiqueta com a expressão “Validade Reduzida” de forma a alertar para uso daqueles produtos em primeiro lugar.

Os artigos que foram aceites para crédito ou troca são transferidos para o armazém 10 e enviados para o SA no período definido para devolução ao laboratório.

No final de cada mês retiram-se do *stock* de todos os armazéns os produtos com prazo de validade expirado cuja devolução não foi autorizada e efetua-se a transferência informática para o armazém 10, ficando guardado num local separado (Armazém 18). O armazém 18 é composto por 4 locais físicos separados, um para citotóxicos, dentro do cofre (estupefacientes), na câmara frigorífica e um local geral.

Para além de se realizar um controlo das validades nos SF é ainda efetuada, uma vez por mês, uma verificação de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos existentes nos carros de reposição de *stocks* nivelados.

3.3.3. Controlo Externo dos Stocks nos Serviços Clínicos

Os serviços do CHUCB fazem a requisição informática limitada a uma lista pré-definida de medicamentos, com quantidades estimadas necessárias até ao próximo pedido de reaprovisionamento. Os serviços podem também proceder à contagem física das quantidades existentes para apenas pedir a diferença entre o ideal e o existente. A farmácia quando satisfaz o pedido está a registar o consumo ao serviço não havendo mais controlo de *stock*. Desta forma, tem que se fazer o controlo das quantidades de medicamentos existentes nos serviços (3).

Para efetuar o controlo das validades e quantidades o TSDT retira uma listagem dos medicamentos existentes, depois dirige-se ao serviço para fazer a verificação dos *stocks* e validades (3).

O controlo dos medicamentos existentes em todos os serviços clínicos é realizado de três em três meses. No entanto, para os medicamentos existentes na triagem e nos Pyxis™, os soros da urgência geral e obstetrícia a validade e *stock* são verificados uma vez por mês (3).

Os medicamentos que se encontram em quantidades superior ao *stock* estabelecido são devolvidos aos SF. Os medicamentos que apresentem alterações, má conservação ou validade expirada devem ser retirados do serviço e colocados em contentor próprio para posterior inceneração (3).

3.3.4. Condições de Armazenamento

As corretas condições de armazenamento são importantes para garantir a integridade e estabilidade dos medicamentos/produtos farmacêuticos. De uma forma geral, o local de armazenamento está protegido da luz solar direta, a humidade deve ser inferior a 60 % e a temperatura não deve ultrapassar os 25 °C (nas câmaras frigoríficas deve estar compreendida entre 2-8 °C) (1). Para tal existem sensores de temperatura e humidade, que monitorizam permanente esses parâmetros em todos os armazéns e câmaras frigoríficas, através do software IT2 Wireless gerido pelo GTC (Gestão Técnica Centralizada), havendo sistemas de alarme quando os valores estão fora dos predefinidos. Periodicamente, o TSDT verifica e regista a conformidade ou não-conformidade desses parâmetros (3).

3.3.5. Recolha de Lotes de Medicamentos Ordenada pelo INFARMED

Após receção nos SF de qualquer pedido de recolha de lote de medicamentos proveniente do INFARMED, de produtores ou de distribuidores este é encaminhado para o farmacêutico responsável pela logística que verifica se esses lotes deram entrada na farmácia. No caso de não ter sido dada entrada o documento é assinado e arquivado (3).

No caso de o lote ter entrado nos serviços, deve proceder-se à sua localização dentro da instituição. É então comunicada a recolha aos responsáveis de cada armazém dos SF que verificam as quantidades existentes. Essas quantidades devem ser transferidas física e informaticamente para o armazém central. Também as quantidades existentes nos serviços clínicos devem ser devolvidas ao armazém central (3).

Após a recolha, o TSDT afeto ao armazém central elabora uma lista com as quantidades existentes por lote e entrega ao farmacêutico. Este contacta o SA no sentido de agendar com o laboratório distribuidor a forma de efetuar a devolução e a forma de compensação do Hospital. De seguida, é elaborado um documento interno dirigido à direção do SA relatando a devolução e os motivos, a fim de retirar o *stock* do sistema informático (3).

4. Distribuição de Medicamentos

O armazém central dos SF distribui medicamentos para os armazéns periféricos (incluindo a Farmácia do Hospital do Fundão, armazém 11) e para os serviços utilizadores, sendo que a distribuição é feita por requisição eletrónica a partir de um *stock* pré-definido (sistema clássico), ou por carregamento e troca de carros também com *stock* pré-definido (reposição de *stocks* nivelados), ou ainda por distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™. Possibilita ainda a reposição dos *stocks* na distribuição em dose unitária e a distribuição em ambulatório (3).

Durante a minha permanência neste setor auxiliei na preparação de pedidos de todos os sistemas de distribuição.

4.1. Sistema de Distribuição Tradicional ou Clássico

Em primeiro lugar, estabelece-se um perfil de consumo, isto é, são definidas a composição quantitativa e qualitativa do *stock* que existirá no serviço entre o farmacêutico, o Diretor de Serviço e o Enfermeiro chefe (3).

Estes perfis uma vez definidos são gravados na aplicação informática e podem servir para gerar uma requisição eletrónica. Esta é feita pelo enfermeiro chefe, ou no caso dos armazéns periféricos pelo técnico ou farmacêutico responsável pelo setor (3).

A requisição é depois impressa e toda a medicação é organizada pelo TSDT ou pelo AO sendo que depois tem de ser conferida pelo técnico. Os pedidos de reposição de *stocks* são atendidos no próprio dia quando entram até às 14 horas.

Quando existem ruturas de *stock* estas são comunicadas ao enfermeiro através do impresso que acompanha toda a medicação.

No final da preparação da medicação, o técnico faz a conferência e dá saída da medicação no sistema informático. Os AO levam depois os pedidos para o serviço requisitante onde o enfermeiro faz a conferência do mesmo. Durante a minha permanência neste setor auxiliei na preparação dos pedidos dos serviços.

Existe uma calendarização semanal das reposições do *stock* de medicamentos e produtos farmacêuticos para cada serviço, isto é o pedido deve ser feito em dias específicos, existindo alguma flexibilidade caso isso não seja possível.

Os soros e desinfetantes da Urgência Obstétrica e Geral assim como os termolábeis da Urgência Geral são pedidos pelos AO que fazem um levantamento das necessidades do serviço. Para além destes, também os medicamentos que constituem o *stock* da triagem da Urgência Geral são pedidos pelo TSDT que faz a sua verificação quando repõe o Pyxis™. Os soros, os inflamáveis e os desinfetantes são preparados pelos AO e depois o TSDT valida.

Todos os pedidos urgentes que não são preparados pelo setor da Dose Unitária devem ser preparados no armazém central, sendo que depois o AO do serviço requerente dirige-se à farmácia para transportar a medicação.

4.2. Sistema de Distribuição por Reposição de *Stocks* Nivelados (reposição de níveis)

Neste sistema de distribuição também é estudado um *stock* quantitativo e qualitativo de medicamentos de acordo com as necessidades do serviço (3).

Existem os carros de armazenamento dos medicamentos que permitem a reposição dos níveis. Os serviços que dispõem destes carros são: Neonatologia, Unidade Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstetrícia, Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC).

Cada um destes carros tem uma composição fixa que é reposta com a periodicidade a seguir representada (Tabela 3.1).

Tabela 3. 1 Calendarização da reposição/troca dos carros dos diferentes serviços clínicos.

	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Neonatologia	X				
UAVC			X		
UCI	X		X		
Unidade Cirurgia Ambulatório		X			
Urgência obstetrícia		X			X
VMER			X		

Para a Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstetrícia e VMER existe apenas um carro que é deixado na farmácia pelo AO, é reposto e entregue no mesmo dia ao serviço.

Depois de carregado o carro é levado pelo AO para os respetivos serviços e é trocado por outro, caso o serviço possua dois carros.

Os artigos carregados no carro são imputados ao serviço por leitura ótica do código de barras existente nas gavetas do carro. No final de cada mês efetua-se a verificação das validades pelo TSDT.

4.3. Sistema de Distribuição Semi-automática (Pyxis™)

A Pyxis™ é uma marca registada para distribuição semi-automática de medicamentos atualmente comercializada pela Glintt.

O *stock* de medicamentos que existe em cada Pyxis™ é previamente definido entre o farmacêutico responsável pela logística, Enfermeiro-Chefe e Diretor do Serviço Clínico. Estabelece-se um *stock* mínimo e um *stock* máximo e uma periodicidade de reposição, que devem ter em conta o consumo de cada serviço (3). Os consumos são gerados pelos enfermeiros, ao retirarem a medicação do armário. A periodicidade da reposição está representada na tabela seguinte (Tabela 3.2).

Tabela 3. 2 Calendarização da periodicidade de reposição dos Pyxis™.

	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Bloco Operatório	X			X	
UCAD	X		X		X
Urgência Geral	X		X		X
Urgência Pediátrica	X		X		X

A reposição na Pyxis™ é efetuada por máximos. Ou seja, deve-se fazer a reposição de forma a atingir o máximo de *stock* que foi definido anteriormente. A reposição dos *stocks* é da responsabilidade do TSDT.

Na listagem de reposição por máximos aparecem as seguintes informações: o nome do medicamento, a quantidade máxima que a gaveta do Pyxis™ deve ter, a quantidade mínima, a quantidade atual existente na gaveta e a quantidade a repor.

Para fazer a reposição na Pyxis™ o TSDT deve começar por colocar o seu número mecanográfico, depois colocar a impressão digital, no ecrã deve selecionar “Repor”, selecionar os medicamentos que vão ser repostos e por último introduzir os medicamentos na estação pela ordem que aparece no ecrã.

Os estupefacientes e psicotrópicos e os hemoderivados são repostos pelo farmacêutico responsável pelo Ambulatório mediante requisição em impressos próprios.

É da responsabilidade do TSDT informar o farmacêutico e o enfermeiro-chefe caso haja algum medicamento que não seja repostos. É também da responsabilidade do TSDT analisar se há alguma discrepância nos medicamentos existentes na gaveta. Para além disso, deve ainda controlar as validades, ou seja, mensalmente deve ser emitida uma lista de artigos existentes na estação e cuja validade possa caducar. Caso algum medicamento ultrapasse o prazo de validade deve-se recolher e informar o farmacêutico.

4.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos

O setor da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) é constituído por duas salas, a sala de validação e o armazém 12.

No armazém 12 estão todos os medicamentos necessários para a distribuição em dose unitária, sendo que existe uma zona onde estão as formas farmacêuticas líquidas e formas farmacêuticas usadas para a preparação de injetáveis, os eletrólitos estão separados e devidamente identificados. Existe ainda uma zona de formas farmacêuticas sólidas. Para além disso há ainda uma área onde está armazenada a nutrição entérica e todos os produtos que devido às suas dimensões não estão arrumados nas gavetas. Faz ainda parte do armazém 12 o Kardex, que é um equipamento de distribuição semi-automático e o sistema de reembalagem semi-automática, a FDS. Estes equipamentos permitem reduzir erros na distribuição, diminuir a necessidade de recursos humanos e racionalizar os *stocks* de medicamentos.

Todos os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de forma a facilitar o acesso e diminuir os erros. No caso de algumas formas farmacêuticas líquidas é necessário realizar uma diluição obrigatória antes de administração, e neste caso são identificados com um pictograma onde consta a expressão “Diluição Obrigatório”, ou quando estas não devem ser administradas na totalidade devem ser identificados com um autocolante que diz “Dose Parcial”.

Na sala de validação, é realizada a validação das prescrições eletrónicas antes de estas serem enviadas para preparação das cassetes e a verificação das cassetes após a sua preparação pelos TSDT e realiza-se ainda

Neste setor realizam-se ainda atividades de Farmacovigilância ativa, Farmacocinética Clínica e informação sobre o medicamento.

A distribuição Individual em dose diária unitária caracteriza-se pela distribuição de medicamentos em dose individual unitária, para um período de 24 h. A distribuição por este sistema tem como objetivos: aumentar a segurança no circuito dos medicamentos; conhecer o melhor perfil farmacoterapêutico dos doentes; diminuir o risco de interação; racionalizar a melhor terapêutica; reduzir o tempo de trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos e atribuir mais corretamente os custos (3).

A dispensa de medicamentos só será efetuada mediante uma prescrição médica que deve ser informatizada ou excecionalmente manual. A prescrição médica eletrónica é obrigatória para todos os serviços clínicos e consultas externas. Todos os médicos estão abrangidos por esta obrigatoriedade com exceção daqueles que têm um caráter excecional concedido pela Ordem

dos Médicos (5). A prescrição de medicamentos deve incluir obrigatoriamente a DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. A prescrição deve ainda conter o nome do médico prescritor, identificação do utente (duas das seguintes informações: nome, data de nascimento ou idade e número do processo), e o serviço a que se destina.

A prescrição eletrónica é efetuada através do Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento (SGIM), e que tem como objetivo garantir ao doente a prestação de cuidados com segurança, eficácia, racionalidade e eficiência (3). O sistema de prescrição eletrónica permite diminuir os erros de medicação, diminuir os custos associados à terapêutica e melhorar a qualidade e segurança do tratamento.

Para alguns medicamentos a CFT define a necessidade de justificação obrigatória a ser preenchida diretamente na prescrição em formulário eletrónico, como é o caso de alguns antibióticos de largo espectro de ação (3).

Deve proceder-se a um registo individualizado da medicação que cada doente recebe enquanto estiver internado, o que permite monitorizar a terapêutica. O registo farmacoterapêutico poderá mencionar outras informações como o diagnóstico, alergias e outras patologias crónicas associadas.

A prescrição médica deve depois ser validada pelo farmacêutico. A validação consiste em analisar a prescrição médica para detetar possíveis duplicações de medicação, doses, vias ou frequência de administração incorreta, interações, alergias e verificar também se há um correto cumprimento do guia farmacoterapêutico. Todas as dúvidas relacionadas com a prescrição devem ser esclarecidas com o médico prescritor. Os serviços que possuem DIDDU são: cirurgia 1, cirurgia 2, psiquiatria e abuso de substâncias agudas, UCI, UAVC, Medicina 1, Medicina 2, Pneumologia, Especialidades cirúrgicas, Psiquiatria médica, UCAD, Gastrenterologia, Especialidades Médicas, Ortopedia, Ginecologia/ Obstetrícia, Medicina Interna, Medicina Paliativa, Unidade de Infeciologia e Psiquiatria e Abuso de Substâncias e Alcoologia.

Após validação da prescrição pelo farmacêutico procede-se à impressão do mapa de distribuição para cada serviço de internamento, a medicação é depois preparada pelos TSDT com auxílio do sistema automatizado Kardex e FDS. Todos os dias são impressas novas etiquetas com a identificação do doente (nome, número de processo, serviço, número de cama e data). Caso existam nomes idênticos estes devem ser assinalados com uma sinalética específica. Considera-se nomes idênticos um ou mais nomes iguais, nomes vulgares entre outros.

O Kardex é um equipamento de “gavetas rotativas” que possui os medicamentos com maior rotatividade sendo que preparação da medicação é feita por medicamento e não por doente. A FDS é um equipamento de reembalagem utilizado apenas para formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e cápsulas), não termolábeis nem fotossensíveis, cuja preparação é feita por doente. A FDS é maioritariamente usada para medicamentos com menor rotação e/ou que estejam acondicionados em embalagens multidose. Estes equipamentos são uma mais-valia para os SF uma vez que permitem reduzir os erros e o tempo associado ao processo de distribuição, melhorar a qualidade do trabalho executado e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição.

Cada cassete da dose unitária encontra-se dividida em 4 partes onde são colocados os medicamentos a serem tomados: de manhã, almoço/tarde, jantar/noite e SOS. O serviço de psiquiatria do CHUCB constitui a única exceção visto que as quatro divisórias dizem respeito às tomas da manhã, almoço, tarde e SOS/noite.

A medicação que não é enviada na gaveta do doente (devido ao tamanho) é enviada numa caixa à parte com a identificação do doente. Todas as alterações de medicação são posteriormente preparadas pelo farmacêutico. Os pedidos de medicação urgente podem ser dispensados por um farmacêutico e devem ser fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio de medicação.

Toda a medicação deve ser preparada para um período de 24H à exceção dos feriados e fins de semanas, já que a medicação deve ser preparada também para esse período. Esta deve ser entregue nos serviços clínicos até às 19h nos dias úteis, e no hospital do Fundão é entregue até às 17h.

Para alguns medicamentos como antineoplásicos, imunomoduladores, antivíricos, entre outros é necessário registar o lote de forma a garantir a sua rastreabilidade. Estes medicamentos encontram-se sinalizados nos locais de armazenamento com o símbolo de lote obrigatório.

Após preparação de toda a medicação pelo TSDT esta deve ser conferida por um farmacêutico. Na conferência de medicamentos são identificadas doses parciais de medicamentos injetáveis colando na embalagem uma etiqueta com a designação “Dose parcial”. O farmacêutico procede depois à imputação de consumos.

A entrega da medicação aos serviços clínicos é realizada por um AO da farmácia em horários pré-definidos. Os pedidos de medicação urgentes são assegurados pelos AO dos serviços exceto nos horários estabelecidos de entregas de pedidos por um AO dos SF (o tempo de entrega também constitui um indicador de qualidade do setor). Os medicamentos termolábeis que são identificados com os dados dos doentes a que se destinam são retirados do frigorífico imediatamente antes da entrega e são transportados com um termoacumulador. Quando se

procede à entrega da medicação um elemento do Serviço Clínico recebe a medicação e o AO dos SF deve recolher os módulos da medicação do dia anterior.

A medicação não administrada aos doentes é devolvida aos SF e é contabilizada e revertida informaticamente no perfil do doente no sistema informático. As devoluções são efetuadas por um TSDT. Após a devolução é emitida uma lista de revertência por serviço e por data de devolução, o AO procede depois à conferência das devoluções comparando a lista com os medicamentos devolvidos e de seguida arruma os medicamentos no armazém 12.

A deteção de erros relacionados com a medicação enviada para os serviços deve ser registada através do preenchimento de um impresso de não conformidades. O número de erros detetados na conferência da medicação constitui um dos objetivos de qualidade, pretendendo-se que, mensalmente, seja inferior a 0,4 % (3).

Durante a minha permanência neste setor tive a possibilidade de observar a validação das prescrições pelos farmacêuticos, auxiliar na conferência da medicação e na preparação de alterações da medicação e pedidos urgentes.

4.5. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição

O setor do ambulatório é constituído por dois frigoríficos divididos em quatro secções: Esclerose múltipla, Biológicos, Planeamento familiar, Oncologia e Epoetinas. Faz ainda parte deste setor um cofre de duas fechaduras onde são guardados os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, benzodiazepinas e alguns derivados de plasma de maior custo monetário (por exemplo proteínas coagulantes). Tem ainda um dispensador semi-automático (Consis®), e um armário onde estão armazenados medicamentos que pelas dimensões ou forma não podem ser dispensados pelo Consis® e medicamentos usados para realizar acertos durante os momentos de dispensa. Este armário está também dividido em áreas terapêuticas, ou seja, planeamento familiar, nefrologia, oncologia, tuberculostáticos, neurologia, reumatologia, manipulados entre outros medicamentos. Por fim, existe ainda uma zona destinada ao atendimento dos utentes.

O dispensador semiautomático de medicamentos (Consis®) apresenta algumas vantagens, ou seja, permite a entrega do medicamento correto na dosagem correta, e uma dispensa mais rápida dos medicamentos.

Todos os medicamentos estão organizados por ordem alfabética (dentro de cada divisão) de forma a facilitar o acesso e diminuir os erros.

4.5.1. Dispensa de Medicamentos em Ambulatório

Os SF efetuam a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório provenientes das consultas externas, do Hospital de Dia, do internamento no momento da alta, e excepcionalmente doentes do serviço de urgência. Esta dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizada pelo conselho de administração. Podem também ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 Janeiro (6).

A distribuição no ambulatório resulta da necessidade de existir um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas e de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica. Por outro lado, a comparticipação de certos medicamentos só é de 100% se estes forem dispensados pela farmácia hospitalar (6).

O horário de funcionamento do setor ambulatório dos SF do hospital Pêro da Covilhã é das 9h às 19h e do Hospital do Fundão, às segundas e quintas-feiras das 9h às 13h e das 14h às 16h.

De acordo com a legislação em vigor as patologias legisladas para a cedência medicamentos a doentes em regime de ambulatório são: Insuficiência Renal Crónica (7), Seropositivos (VIH/SIDA) (8), Esclerose Múltipla (9), Esclerose Lateral Amiotrófica (10), Hepatite C (11), Acromegalia (12), Fibrose Quística (13), Planeamento Familiar, Hormona do Crescimento (14) e Artrite Reumatóide (6).

É ainda cedida medicação para algumas patologias que não estão legisladas, como, doenças do foro oncológico, hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, transplantes hepáticos e de intestino, transplantação (usando novos imunossuppressores e antivíricos), VIH/SIDA (outros anti-infecciosos) e outro tipo de medicação como xaropes, papéis, colírios fortificados, AUE, órfãos.

A dispensa de medicamentos nos SF é realizada num ambiente reservado para o efeito e com o apoio de um sistema informático. Este programa informático permite obter dados como o nome, número de processo entre outras informações do doente, as consultas efetuadas, os episódios de consulta e respetivas datas, o médico prescritor, o farmacêutico responsável pela dispensa, e informações relativas aos medicamentos dispensados (posologia, quantidade a dispensar, data da dispensa e o respetivo custo, entre outros), o diploma legal ou Autorização do Conselho de Administração ao abrigo da qual é efetuada a dispensa, o histórico farmacoterapêutico dos doentes e algumas observações relativas ao doente (3).

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, exceto quando se trata de

medicamentos biológicos ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de Janeiro, ou quando o doente está integrado num subsistema de saúde faturável (6).

A prescrição médica eletrónica tem que conter a identificação do doente e o número de beneficiário a identificação do médico prescriptor, data de emissão, designação dos medicamentos (DCI ou nome genérico), dose, posologia, forma farmacêutica, número de unidades a dispensar e duração prevista do tratamento.

A dispensa de medicamentos neste setor é efetuada para um mês, caso o tratamento seja superior a um mês a dispensa deve ser realizada de forma parcelar. Esta regra aplica-se a todos os medicamentos exceto a terapêutica do VIH que é dispensada para 2 meses de tratamento, e os anticoncecionais que são dispensados para 3 meses (3).

Na primeira dispensa de um medicamento o utente deve-se dirigir à farmácia para fazer o levantamento deste, sendo que depois pode ser um familiar ou cuidador. Deve ainda ser assinado um termo de responsabilidade, após o doente estar devidamente informado. Quando se efetua a dispensa deve-se apresentar o cartão de cidadão ou bilhete de identidade do doente a quem se destina o medicamento e da pessoa que levanta o medicamento, caso não seja o doente a fazê-lo.

No caso de doentes externos à instituição, ao abrigo do Despacho nº 18419/2010, de 2 de Dezembro, estes devem apresentar o modelo materializado da prescrição (15). Esta é depois inserida no sistema informático pelo farmacêutico e é gerado um número de prescrição que deve ser anotado.

Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico (dose, quantidade, terapêuticas anteriores) e no caso de existir dúvida ou alguma não conformidade deve ser contactado o médico prescriptor.

O farmacêutico cede medicação ao doente juntamente com informação verbal e escrita (esta sobre a forma de folhetos informativos entregues na primeira dispensa, estes folhetos estão escritos de forma simples e compreensível), pode ainda ser necessário reforçar a informação com pictogramas (tomar depois de comer, não ingerir bebidas alcoólicas, armazenar no frigorífico, tomar antes de comer, ou medicamentos fotossensíveis). Com isto, está-se a promover o uso seguro e correto do medicamento e a adesão à terapêutica.

No caso da receita eletrónica, nas observações o farmacêutico deve escrever a data da dispensa, assim como a pessoa que levantou o medicamento (identificada pelo nome e número de cartão de cidadão ou bilhete de identidade). Depois deve registar no sistema informático a quantidade e o lote da medicação a dispensar.

Nos casos em que o custo da terapêutica é superior a 200€ o doente deve ser sensibilizado para o seu valor, reforçando a importância da adesão à terapêutica e da correta conservação dos medicamentos.

Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte, tendo sempre em atenção o medicamento e a quantidade dispensada, o grupo ao qual se imputou a medicação, e o lote. As receitas em formato de papel são arquivadas para posterior processo de faturação.

O farmacêutico do setor ambulatório faz o seguimento farmacoterapêutico de alguns medicamentos, desta forma, efetua-se uma avaliação da adesão à terapêutica e realiza-se também um controlo dos *stocks* existentes. É realizada a monitorização de terapêuticas destinadas à Esclerose Múltipla, VIH, Hepatite B e C, hipertensão pulmonar, biológicos, esclerose lateral amiotrófica, terapêutica associada a algumas patologias crónicas (foro oncológico por exemplo) e fármacos com elevado valor económico. Caso seja detetado um doente não aderente à terapêutica o farmacêutico entra em contacto com o médico prescriptor de forma a perceber o motivo.

Durante a minha permanência neste setor tive a oportunidade de auxiliar na validação das prescrições e dispensa de medicamento. Realizei ainda diariamente o seguimento farmacoterapêutico de algumas terapêuticas.

A contagem do *stock* de medicamentos (exceto os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e benzodiazepinas) do armazém 20 é realizado uma vez por semana pelo farmacêutico, geralmente à quinta-feira. Durante a minha permanência neste setor auxiliei nesta atividade.

Para além da contagem de *stocks*, semanalmente faz-se ainda o pedido de medicamentos em falta (geralmente à terça-feira) no setor, ao armazém 10. Esta medicação é depois preparada pelo TDST afeto a este armazém e é entregue ao armazém 20 no dia seguinte. O AO procede depois ao seu armazenamento.

O farmacêutico procede diariamente ao envio para faturação de todo o receituário faturável (obtido no dia anterior), isto é todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.

No setor ambulatório faz-se ainda a farmacovigilância ativa de algumas terapêuticas mais específicas.

Para além deste tipo de dispensa, existe ainda a entrega em proximidade, isto é a medicação é enviada de outro Hospital para ser dispensada no CHUCB no entanto, este medicamento não

possui um *stock* permanente neste hospital. Exemplo disto é o Tafamidis para o tratamento da Paramidoilose.

Para determinadas patologias não existe enquadramento legal para a dispensa gratuita de medicamento pelos SF. Sendo assim o conselho de administração pode conferir dois tipos de autorização para dispensa desta medicação nos SF, uma autorização genérica ou por patologia (sem necessidade de individualização por doente), ou autorizações individuais (que necessitam uma avaliação caso-a-caso).

4.5.2. Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição

A distribuição por circuitos especiais engloba a distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), Benzodiazepinas e medicamentos Hemoderivados.

4.5.2.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são todas as substâncias ativas compreendidas na tabela I-A, II-C e IV do Decreto-Lei nº 15/93, de 22 Janeiro (exceto Benzodiazepinas), sendo estas substâncias, o alfentanilo, fentanilo, metadona, morfina, petidina, remifentanilo, sufentanilo, cocaína, buprenorfina e fenobarbital. Pertence ainda a este circuito de distribuição as benzodiazepinas (16). Estes medicamentos são armazenados num armário metálico próprio com dupla fechadura (cofre), segundo o Decreto-Lei nº 15/93, de 22 Janeiro (16).

Todos os movimentos de estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas entre os SF e os Serviços Clínicos têm de ser efetuados segundo um livro de registos/ requisições (Modelo nº 1509, designado por “Anexo X”), este impresso é de venda exclusiva pela Imprensa Nacional da Casa da Moeda e é aprovado pelo INFARMED. É constituído por um original e duplicado (17,18).

Nos Serviços Clínicos que possuam Pyxis™ (Urgência Geral, Urgência Pediátrica, UCAD e Bloco Operatório) o Anexo X é substituído por listagens impressas a partir da consola da Pyxis™, conforme a autorização do INFARMED.

A cedência destes medicamentos é efetuada mediante apresentação do Anexo X que tem que estar devidamente preenchido pelos enfermeiros e assinado pelo Diretor do Serviço ou um substituto legal. No caso dos medicamentos que se encontrem no Pyxis™ a reposição é efetuada pelo farmacêutico no próprio serviço.

Nos Serviços Clínicos existe um *stock* de MEP e Benzodiazepinas que foi previamente acordado entre os SF e os Serviços Clínicos, e estes devem ser armazenados num cofre de dupla fechadura ou numa gaveta na Pyxis™.

Cada requisição do Anexo X apenas pode conter uma substância ativa, na qual o enfermeiro deve preencher a identificação do doente, o número do processo, a dose, data de administração e assinatura de quem administrou, e o serviço onde foi administrado. No caso de ser necessário a constituição temporária do *stock* nos Serviços Clínicos, a identificação do doente é substituída pelo registo da constituição (isto também ocorre quando há devoluções). Por outro lado, caso ocorra desperdício ou quebra accidental isto deve ser reportado também no Anexo X e assinado por dois enfermeiros.

O farmacêutico valida os registos efetuados no Anexo X ou na Pyxis™, e caso exista alguma dúvida deve contactar o enfermeiro responsável pela administração. Após a cedência dos medicamentos, o Anexo X é assinado pelo farmacêutico que dispensa e pela pessoa que os recebe. O original fica nos SF e o duplicado segue para os Serviços Clínicos. Por fim, o farmacêutico imputa informaticamente os medicamentos cedidos e as respetivas quantidades e lotes, anotando no anexo o número do registo. No dia seguinte à dispensa todas as requisições são conferidas, sendo posteriormente entregues à técnica administrativa para efetuar o registo dos movimentos em impresso próprio e recolher a assinatura do diretor técnico dos SF.

Semanalmente é efetuada a conferência de *stocks* de MEP nos armazéns 10 e 20. Esta contagem é normalmente realizada à sexta-feira, pelo farmacêutico e pela técnica administrativa dos SF, conferindo sempre com o *stock* existente no sistema informático.

Caso seja detetada uma não conformidade deve-se proceder a uma nova contagem e se esta persistir, deve-se realizar uma análise detalhada de todos os consumos, transferências e devoluções.

Durante a minha permanência neste setor colaborei na cedência dos MEP e Benzodiazepinas através da validação da prescrição, preparação da medicação, imputação informática dos medicamentos e conferência das prescrições. Auxiliei ainda na contagem destes medicamentos.

4.5.2.2. Circuito dos Medicamentos Hemoderivados

Um medicamento hemoderivado é uma substância derivado do plasma humano (3).

Os SF efetuam a distribuição de medicamentos hemoderivados para os Serviços Clínicos e para os doentes em regime de Ambulatório.

A requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho 1051/2000, de 14 de Setembro. É registado em impresso próprio para o efeito (Modelo número 1804, exclusivo da Imprensa Nacional da Casa da Moeda). Este impresso permite identificar e registar medicamentos hemoderivados administrados aos doentes e assim estabelecer uma eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica destes medicamentos e a deteção de uma doença infecciosa transmitida pelo sangue (19).

O impresso é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” e “Via Serviço”. Para os SF dispensarem estes medicamentos é necessário que a requisição, com as duas vias, seja enviada com o Quadro A (identificação do médico e doente) e B (Requisição e justificação clínica) preenchido pelo serviço requisitante.

O farmacêutico valida a prescrição, sendo que deve contactar o médico prescriptor sempre que exista uma dúvida ou não conformidade. De seguida, preenche-se o Quadro C (Registo de Distribuição). No quadro C são registadas informações como o registo de distribuição (número sequencial), o medicamento e dose, a quantidade dispensada, o lote, laboratório de origem e o número do certificado emitido pelo INFARMED (Certificado de Autorização de Utilização de Lote). Por último o farmacêutico que dispensa deve colocar a data, o número mecanográfico e assinar.

A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via Serviço” é enviada para o Serviço Clínico. O quadro D é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração e é arquivado no processo clínico do doente (3).

Cada medicamento fornecido deve ser identificado com uma etiqueta onde conste, no mínimo, o nome do doente e o serviço. O AO/enfermeiro a quem é entregue o medicamento tem que assinar e colocar a data e número mecanográfico no impresso. No caso da dispensa se efetuar a um doente (no caso dos doentes hemofílicos), este deve assinar e datar a “Via Farmácia” que ficará arquivada juntamente com a “Via Serviço” nos SF.

Por último, o farmacêutico procede à imputação informática do medicamento hemoderivado fornecido ao Serviço Clínico requisitante, apontando o número de registo. No dia seguinte é realizada uma conferência de todas as prescrições dispensadas no dia anterior.

Quando o tratamento é finalizado, e caso os produtos não sejam todos administrados, estes devem ser devolvidos aos SF. Para isto, deve ser lavrada a devolução, datada e assinada pelo enfermeiro. O farmacêutico procede à receção do medicamento hemoderivado, anotando na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o registo dessa devolução.

Caso os medicamentos hemoderivados sejam fatores de coagulação, o médico prescritor deve entrar em contacto com um médico especialista em Imunohemoterapia de forma a confirmar a dosagem. Quando o impresso é recebido nos SF o farmacêutico deve proceder a uma dupla verificação com o médico de apoio à Imunohemoterapia e detalhar essa informação no impresso.

Durante a minha permanência neste setor auxiliei na validação da prescrição, na preparação da medicação, na imputação e conferência das prescrições.

Ao longo do mês é efetuado um Registo Mínimo de Biológicos, segundo a Portaria nº 48/2016, 22 de Março, para os seguintes fármacos: abatacept, adalimumab, anacinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab e ustecinumab (6). No final do mês é realizada uma conferência dos registos emitidos pelo sistema informático para verificar se o registo foi bem efetuado sendo este, depois, enviado ao INFARMED.

5. Farmacotecnia

O setor de Farmacotecnia é composto por 3 áreas principais: preparação de formulações estéreis, preparação de formulações não estéreis e reembalagem. Na área de preparação de formulações estéreis procede-se à preparação de nutrição parentérica, reconstituição de citotóxicos (unidade centralizada) e preparação de formulações estéreis.

Neste setor é ainda realizado a farmacovigilância ativa de quatro citotóxicos (nivolumab, pembrolizumab, vinflunina e transtuzumab) em impresso próprio.

5.1. Preparação de Formulações Estéreis

5.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica e outras Preparações Estéreis

A malnutrição é uma síndrome presente numa elevada percentagem de doentes hospitalizados. A utilização de nutrição parentérica é uma terapêutica eficaz quando realizada de forma adequada (20). A nutrição permite o fornecimento de nutrientes em quantidades e proporções adequadas para o funcionamento normal das células, O suporte nutricional permite fornecer uma nutrição adequada de forma a evitar malnutrição ou corrigindo a malnutrição já pré-existente (20).

A nutrição parentérica é preparada na sala limpa de preparação de injetáveis estéreis que é acedido apenas por pessoal autorizado. Para além disso, todas as bolsas de nutrição parentérica são preparadas pelo farmacêutico.

Os SF do CHUCB possuem quatro bolsas *standard* para administração sendo que a diferença entre estas bolsas é o aporte calórico, o volume e a via de administração (por veia central ou por veia periférica). Cada bolsa é constituída por 3 compartimento separados (solução de glucose monohidratada, solução de aminoácidos e emulsão lipídica) que são rompidos e misturados no momento da reconstituição.

As bolsas de nutrição parentérica normalmente têm uma validade elevada, no entanto, após preparação estas têm apenas 6 ou 7 dias de validade (dependendo do fornecedor) quando guardadas no frio e 24h ou 48h se guardadas a temperatura ambiente.

Caso sejam preparadas bolsas que depois não são administradas estas podem ser administradas a outros doentes que tenham as mesmas necessidades nutricionais, modificando-se o rótulo, no que respeita a identificação do doente e serviço.

Durante a minha permanência neste setor tive a possibilidade de acompanhar a preparação de 3 das bolsas existentes (Anexo I) e preparei, sobre supervisão do farmacêutico, dois tipos de bolsa diferentes (Nutriflex Omega S® e Smofkabiven®).

O médico prescritor efetua uma prescrição eletrónica com a bolsa de nutrição parentérica que melhor se adequa às necessidades calóricas do doente. Esta é então validada por um farmacêutico que depois tem de a transcrever do módulo da prescrição eletrónica para o módulo da nutrição parentérica.

Nesta fase o farmacêutico responsável pela preparação da mistura nutritiva verifica mais uma vez todas as informações relativas ao doente (nome e número do processo), a composição da bolsa e aditivos adicionados, o serviço, o médico prescritor, faz também o cálculo da velocidade de perfusão tendo em conta o volume da bolsa (volume da bolsa mais o aditivos) e o tempo de perfusão.

De seguida é emitido um rótulo em duplicado, sendo que um fica nos SF e o outro é anexado à bolsa de nutrição parentérica. O rótulo deve conter o nome e número de processo doente, o serviço, o médico prescritor, a estabilidade, a via de administração, a data de administração, o ritmo de perfusão, a mistura nutritiva e aditivos e o respetivo volume, a constituição e a data e hora de preparação.

Todas as sextas-feiras de cada semana são preparadas as bolsas de nutrição parentérica necessárias para os doentes durante o fim-de-semana (sábado e domingo), estas são depois armazenadas no frigorífico e transportadas para o serviço apenas no dia da administração.

As bolsas de nutrição parentérica são preparadas numa câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH) cujo modelo é NU-201-300 E, estando equipada com um filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*). Esta câmara permite a proteção da preparação impedindo

a sua contaminação. A câmara está localizada num sistema modular de duas salas limpas, a pré-sala e a sala. Na pré-sala a pressão deve estar entre 1-2 mmH₂O, e na sala de preparação a pressão deve estar entre 3-4 mmH₂O. Em ambas as salas a temperatura devem ser inferior a 25 °C. Estas condições são sempre verificadas antes de entrar no sistema de salas para iniciar a manipulação sendo que durante a minha permanência no setor tive a possibilidade de fazer esta verificação sendo que esteve sempre em conformidade com as especificações. O sistema modular das salas limpas e a câmara de fluxo laminar são ligadas 30 minutos antes de iniciar a manipulação e permanecem ligados 20 minutos após o fim da laboração.

O farmacêutico entra assim para a pré-sala onde se prepara para a manipulação, sendo que começa por colocar o cobre sapatos, de seguida lava as mãos, coloca a touca e a máscara e depois desinfeta as mãos com uma solução alcoólica, por último colocam a bata e as luvas (sempre por cima dos punhos da bata). Após colocar o equipamento de proteção individual o farmacêutico entra para dentro da sala, desinfeta a superfície da câmara e depois transfere a bolsa nutritiva, os frascos ou ampolas com os aditivos e todo o material clínico necessário para dentro da câmara após desinfeção (3).

A preparação das bolsas de nutrição parentérica é feita de acordo com as especificações do fornecedor. Os colos dos frascos e da bolsa são limpos com uma compressa contendo álcool isopropílico a 70% estéril. E as ampolas são abertas com o auxílio de uma compressa também embebida em álcool isopropílico a 70% estéril e na direção oposta do farmacêutico. Por último, deve-se desinfetar a superfície de trabalho com uma compressa que contenha álcool isopropílico a 70% estéril (3).

Após a manipulação da bolsa realiza-se um controlo de qualidade da preparação parentérica, tendo-se em atenção o seguinte: ausência de separação de fases, controlo microbiológico, integridade física da embalagem, ausência de partículas, precipitação de substâncias, verificação do rótulo (3). Sendo depois colocada num saco próprio do fornecedor (fotoprotetor), rotuladas e armazenadas na câmara frigorífica (2-8 °C) até serem transportadas para o serviço que as requisitou por um AO.

Os resíduos são devidamente separados quanto à sua natureza, isto é o material perfurante ou cortante, seringas e frascos e compressas são descartados em contentores de plástico rígido, que quando cheios até $\frac{3}{4}$ do limite são fechados e colocados em sacos de cor vermelha. O material de papel como bulas, embalagens exteriores dos frascos, os envoltórios de esterilização e material de proteção individual são descartados para o saco preto.

5.1.2. Reconstituição de Fármacos Ciotóxicos

Os ciotóxicos são preparados numa unidade centralizada no SF permitindo assim maior segurança para o farmacêutico que o manipula e uma maior racionalização dos recursos

humanos e materiais. Esta unidade tem acesso restrito a pessoal autorizado. A manipulação de citotóxicos está a cargo do farmacêutico (3).

As instalações são bem definidas e isoladas e são constituídas por um sistema modular de salas limpas *misterium*[®]. A pré-sala ou antecâmara é a sala onde o farmacêutico se equipa e efetua a lavagem e desinfeção das mãos. A sala de preparação é onde está localizada a câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV). O acesso a este sistema modular está restrito ao farmacêutico e ao AO (que realiza a limpeza da sala diariamente). O objetivo deste módulo é então manter a assepsia e diminuir as deslocamentos de ar (3).

No exterior do sistema modular existe um *stock* de citotóxicos (arrumados em armários devidamente identificados), soros e outra medicação normalmente designada como pré medicação para a quimioterapia, para além de material clínico necessário à manipulação dos citotóxicos, sendo este local designado por armazém 13. Sempre que há falta de *stock* neste armazém deve-se fazer uma transferência do armazém 10 (central) para o armazém 13. Os citotóxicos são transportados numa caixa específica para o efeito.

A câmara presente na sala de preparação de citotóxicos é CFLV, de classe II e tipo B3 (modelo Nuaire[®] NU-245-300). Permitindo a proteção tanto do manipulador, como do produto e também do ambiente. Esta câmara dispõe de dois filtros HEPA (3).

Para além da preparação dos citotóxicos, nesta câmara prepara-se ainda outras preparações estéreis necessárias no hospital, no entanto, existe o cuidado de fazer sempre a manipulação destes fármacos após a limpeza da câmara e antes de se iniciar a reconstituição de citotóxicos para evitar contaminações cruzadas. Isto não está de acordo com o procedimento operativo dos SF (que refere que as preparações estéreis devem ser preparadas numa CFLH), no entanto procede-se desta forma de modo a minimizar ao máximo tanto as contaminações do produto como do farmacêutico que o prepara. Durante a minha permanência deste setor observei a preparação de diversas preparações (Anexo II).

A câmara também é ligada 30 minutos antes de iniciar a manipulação para que o fluxo de ar laminar estabilize e sejam retiradas as partículas em suspensão, e permanece ligada mais 20 minutos após a conclusão da laboração (3).

Após a estabilização deverão apontar-se os valores de temperatura (deve ser inferior a 25 °C) e de pressão (na pré-sala deve ser superior a 1 mmH₂O e na sala de preparação deve ser inferior a 0 mmH₂O) (3). Estes valores foram registados todos os dias encontrando-se de acordo com o especificado. Durante a minha passagem por este setor colaborei nesta tarefa sempre com a validação final do farmacêutico.

O tempo de laboração para a preparação de cada citotóxico fica registado uma vez que a incidência de efeitos adversos e o tipo de efeito adverso depende do tipo de citotóxico e do tempo de exposição. No CHUCB existe rotatividade entre os farmacêuticos que preparam os citotóxicos, de forma a minimizar a sua exposição.

O farmacêutico que manipula os citotóxicos não tem joias ou relógio e veste diariamente uma farda hospitalar destinada para o efeito. Quando entra na pré-sala o farmacêutico coloca o equipamento de proteção individual, sendo que começa por colocar o cobre sapatos, de seguida lava as mãos, coloca a touca e a máscara (máscara “bico-de-pato” P3) e depois desinfeta as mãos com solução alcoólica, por último coloca a bata e as luvas (sempre por cima dos punhos da bata). Após a conclusão do trabalho deve-se remover o equipamento de proteção individual pela ordem inversa (3).

A prescrição de um citotóxico é precedida de uma prescrição médica por via informática que tem por base protocolos previamente definidos (estes protocolos contemplam a pré-medicação e os fármacos que constituem o tratamento antineoplásico). A prescrição deve conter as seguintes informações para ser validada: identificação do doente a que se destina; o diagnóstico; o peso, altura, superfície corporal e outros elementos que possam ser importantes e, ainda, o protocolo e fase do tratamento (nº de ciclo, dia do ciclo, etc.). Antes de ocorrer uma validação por parte do farmacêutico a prescrição deve ser confirmada pelo enfermeiro que se encontra no Hospital de Dia (3).

Quando chega à farmácia a prescrição eletrónica é validada pelo farmacêutico, nesta validação tem que se verificar se a terapêutica é adequada à patologia, número e dias de ciclo e se as doses são corretas, para além disso o farmacêutico tem que ter em atenção as soluções de reconstituição e as soluções de diluição e os respetivos volumes. Quando existem dúvidas sobre a prescrição o farmacêutico entra em contacto com o médico prescritor. Após a validação é emitido um mapa (formulário dos citotóxicos) em duplicado onde consta a identificação do serviço, identificação do doente (nome e número de processo), dados do doente (idade, peso, altura entre outros), o protocolo prescrito e a sua periodicidade, descrição da medicação [designação por DCI, dosagem, via de administração, designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico (caso seja necessário), tempo de administração e ordem de administração] e identificação do médico prescritor (3).

Para cada citotóxico a preparar é emitido um rótulo onde consta a identificação do serviço, do doente, designação do citotóxico a preparar, dosagem e volume correspondente, designação do solvente e o volume correspondente, volume total de preparação, via de administração, tempo de administração, data e hora de preparação, estabilidade após preparação e condições de conservação, rubrica do preparador. Para além de isto, a designação “Citotóxico” está realçada.

De seguida são selecionados os medicamentos necessários. Nesta fase há uma nova confirmação dos medicamentos a preparar. Todo o material clínico e os soros de reconstituição necessários também são selecionados de acordo com as exigências. Para além disso, a preparação de citotóxicos faz-se com recurso a *spikes* que permitem igualar as pressões dentro e fora do frasco, evitando assim derrames quando se retira a seringa. Por outro lado todo o material está equipado com ligações *luer-lock* permitindo assim uma maior segurança durante a manipulação.

Coloca-se o tabuleiro com os medicamentos, rótulos e dispositivos médicos necessários no transfer, tendo sempre em atenção que apenas uma porta do transfer pode estar aberta, não estando, em nenhuma circunstância, as duas portas abertas ao mesmo tempo. O farmacêutico entra na pré-sala e prepara-se como já foi descrito.

Dentro da câmara, a preparação do citotóxico é efetuada apenas num sentido, sendo que ao fim de ser utilizado o material é descartado de acordo com o tipo de resíduo e as preparações finais envoltas em papel de alumínio e devidamente rotuladas são colocadas no transfer. A manipulação dos citotóxicos é realizada recorrendo a técnica assética (3).

Após manipulação dos citotóxicos pelo farmacêutico recolho as preparações do transfer, confirmando os medicamentos e o doente para o qual se destina e coloco a sinalética de acordo com o risco que o citotóxico apresenta em caso de derrame (vesicante, irritante, neutro/ não agressivo/ não classificado). Junto depois os citotóxicos num saco transparente que contém a pré-medicação que também preparei anteriormente e um duplicado do protocolo de quimioterapia prescrito.

Esta pré-medicação é constituída sobretudo por anti-eméticos (Ex: ondansetrom, metoclopramida); anti-histamínicos H1 (ex: hidroxizina, clemastina), modificadores da secreção gástrica, antagonistas H2 (ex: ranitidina) e corticosteróides (ex: dexametasona), anticolinérgicos (ex: atropina), diuréticos (ex: furosemida), ansiolíticos, ansiolíticos (ex: lorazepam).

Por último, toda a medicação é verificada e validada pelo farmacêutico do setor, esta é depois colocada em sacos próprios para o transporte de citotóxicos (sacos anti-derrame) que são colocados em malas térmicas sendo depois levadas para o hospital de dia pelos AO. Estas malas são estanques evitando fugas e estão devidamente identificadas com a expressão “Transporte de Citotóxicos”.

Durante o período de estágio observei a preparação de medicamentos de diversos protocolos de quimioterapia (Anexo III). Colaborei ainda no levantamento dos protocolos de quimioterapia dos doentes programados para a semana seguinte. Isto permite ter uma ideia de quais os fármacos que vão ser necessários, evitando assim possíveis ruturas de *stock*.

Para cada preparação é verificado se esta está em conformidade. Deve-se ter em atenção se toda a medicação prescrita e os seus volumes estão de acordo com o rótulo. Para além disso, verifica-se ainda a integridade física das embalagens, o prazo de validade, a ausência de partículas em suspensão, a inexistência de precipitação ou separação de fases (3).

Ao fim do dia é efetuado um registo onde consta: o nome do doente, o número de processo, o serviço a que se destina, o fármaco e a sua dose, número de ampolas usadas e o lote, a solução usada para reconstituição e o seu lote (quando é caso disso), a solução de diluição e o seu lote (quando aplicável), o tempo de laboração e o resultado do controlo de qualidade. Este documento é depois rubricado pelo farmacêutico que preparou o citotóxico e pelo farmacêutico responsável pela validação e a data (3).

Semanalmente é realizado uma contagem dos *stocks* do armazém 13, isto inclui, medicamentos antineoplásicos, medicamentos usados como pré-medicação e medicamentos usados na reconstituição e/ou diluição de medicamentos injetáveis. Para além disso é ainda realizado uma validação do cálculo dos protocolos de quimioterapia, isto é, procede-se ao cálculo da superfície corporal e das doses a administrar a um determinado doente para verificar se os cálculos estão a ser feitos corretamente pelo sistema informático. Durante a minha permanência neste setor desempenhei estas duas atividades com supervisão do farmacêutico.

Os resíduos são separados tendo em conta sua natureza, isto é o material perfurante ou cortante, seringas e frascos de citotóxicos são descartados em contentores de plástico rígido, que quando cheios até $\frac{3}{4}$ do limite são fechados e colocados em sacos de cor vermelha. O material não cortante como compressas, frascos de soros e luvas são colocados no saco de cor vermelha. O material de papel como bulas, embalagens exteriores dos frascos e os envoltórios de esterilização e o material de proteção individual (à exceção das luvas) são descartados para o saco preto. Os sacos vermelhos são depois selados e rotulados com uma etiqueta para que seja identificado com lixo citotóxico, sendo depois enviado para inceneração.

No setor de farmacotecnia existem dois *Kits* para usar em caso de derrame de citotóxicos, sendo que um deve estar dentro da sala limpa. Este *Kit* é composto por equipamento de proteção individual, utensílios descartáveis (contentor rígido estanque, pinças, compressas absorventes, resguardes absorventes, material de demarcação, saco de lixo de plástico de cor vermelha, pá, solução de irrigação de NaCl 0,9% e detergente alcalino) e um formulário de ocorrência (21). Os farmacêuticos que trabalham neste setor têm de estar preparados para reagir em caso de derrame de citotóxico de forma a existir o mínimo de risco possível. Para além disso, existe ainda um procedimento operativo nos SF que o farmacêutico deve respeitar em caso de acidente (21).

5.1.3. Controlo Microbiológico

O controlo microbiológico é efetuado tanto para as salas onde se realiza a preparação de nutrição parentérica como para a sala onde se realiza a preparação de citotóxicos.

Controlo da técnica assética do farmacêutico - é enviado semanalmente para o serviço de patologia clínica uma solução preparada na CFLV. São enviadas duas seringas com 5 mL de uma solução composta por 2,5 mL de cloreto de sódio a 0,9% e 2,5 mL de água destilada para injetáveis. No caso da nutrição parentérica são enviadas duas amostras de 5 mL de uma bolsa preparada na CFLH (3).

Amostras de superfície - São efetuadas duas zaragatoas em tubo estéril na superfície da CFLH e CFLV, sendo que uma delas é sempre efetuada no centro da câmara e a outra é realizada num local rotativo. Estas amostras são enviadas para o laboratório de patologia clínica a cada duas semanas (3).

“Dedadas de luvas” - dedadas das luvas utilizadas pelo manipulador da mão direita e esquerda numa placa com meio gelose sangue. Este ensaio também é realizado a cada duas semanas, na CFLV e na CFLH (3).

Amostras de ar Passivo - Nas câmaras após limpeza são colocadas duas placas com meio gelose sangue, uma deve estar fechada servindo assim de controlo, e outra deve estar aberta sendo esta o teste. Na sala limpa efetua-se o mesmo procedimento. Este teste é realizado quinzenalmente (3).

Caso os resultados de controlo microbiológicos sejam positivos deve-se proceder à limpeza da câmara e do sistema modular de salas e depois fazer nova avaliação até que esta seja negativa.

5.2. Preparações de Fórmulas Farmacêuticas Não Estéreis

Entende-se por medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (22).

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado devem ser precedidos de uma prescrição médica, pedido de um Serviço Clínico ou da requisição de outro setor dos SF.

Nos SF do CHUCB a preparação dos manipulados é responsabilidade do TSDT, sendo que no fim deve existir uma verificação e validação por parte do farmacêutico do setor de farmacotecnia.

Existe uma calendarização para os dias dos pedidos dos manipulados, sendo que às segundas-feiras são pedidos manipulados para a cirurgia de ambulatório e para a obstetrícia, na terça-feira para a consulta externa e urgência obstetrícia, na quarta-feira para a urgência geral, consulta no Fundão, consulta ginecologia e endoscopias e na quinta-feira são enviados manipulados para a neonatologia, urgência pediátrica e pediatria.

No laboratório onde se realiza a preparação de manipulados o material é arrumado em dois armários separados sendo que este está dividido em material destinado à preparação de manipulados para uso externo e outro armário tem material destinado à preparação de manipulados para uso interno.

Após prescrição médica ou pedido de um Serviço Clínico ou de outro setor dos SF existe sempre uma validação pelo farmacêutico, este verifica as dosagens das substâncias ativas, a inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente (3).

Antes de iniciar a preparação dos manipulados deve-se assegurar que a área de trabalho se encontra limpa e desimpedida, que são respeitadas as condições ambientais, que estão disponíveis todas as matérias-primas, documentos e embalagens necessárias à preparação do manipulado (3).

Deve-se iniciar o trabalho por imprimir uma ficha de preparação e um rótulo em duplicado. Na ficha de preparação deve constar a data de preparação, a designação da preparação com a respetiva concentração, a quantidade a preparar, lote, fórmula, material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, material de embalagem, prazo de utilização e condições de conservação e o rótulo que é depois anexado. Para além destas informações pode ainda constar o uso terapêutico, modo de administração e posologia, precauções e contra-indicações entre outros (3).

De seguida procede-se à preparação do manipulado segundo as informações da ficha de preparação. Toda a superfície de trabalho deve ser desinfetada com solução alcoólica antes de iniciar a laboração. No caso de se manipularem matérias-primas inflamáveis, esta operação é realizada na *Hotte*. Quanto aos ensaios de verificação é obrigatório verificar as características organolépticas do produto, faz-se ainda uma medição do pH. O produto é depois embalado em recipiente próprio e rotulado.

No rótulo deve constar a identificação da instituição, a forma farmacêutica, o nome genérico, dosagem, composição, quantidade, via de administração, posologia (sempre que aplicável), data de preparação, prazo de validade, condições de conservação, precauções e cuidados, identificação do doente (se aplicável), serviço requisitante, etiqueta de indicação de uso externo em fundo vermelho (se aplicável).

Para além de todas as informações referidas anteriormente, todos os manipulados para uso dentro da instituição são sinalizados com um pictograma que esclarece o grau de toxicidade (vermelho para toxicidade alta, amarelo para intermédia e verde para toxicidade reduzida).

Existem quatro etapas onde a validação por parte do farmacêutico é indispensável: identificação das matérias-primas e excipientes a usar, validação de todos os cálculos, validação dos ensaios de verificação, validação final da preparação efetuada (3).

Para imputar a preparação deve-se registar na ficha de produção os movimentos de saída SPR (saída de matéria prima) e entrada EPR (entrada de manipulado em *stock*), e CM (consumo de preparação) (3). Quando a preparação se destina a ser dispensada em ambulatório manipulado deve ser transferido para o armazém 20.

Todas as matérias-primas usadas têm de ter um certificado de análise que se encontra de acordo com a Farmacopeia Portuguesa 9. A água é produzida nos SF (no aparelho Micromeg®), devendo fazer-se sempre um registo da sua preparação.

Durante a minha permanência neste setor observei a preparação pelo TSDT de dois manipulados, uma Suspensão oral de Nistatina para ser dispensada no ambulatório ou no internamento e uma Solução de Ácido Acético a 3% para o serviço de consulta externa (Anexo IV).

5.3. Aferição de Balanças no Laboratório de Farmacotecnia

Entende-se por calibração a “operação através da qual se comprova que um equipamento funciona corretamente e produz, na realidade, os resultados previstos” (22).

No setor de farmacotecnia existem 3 balanças:

- SARTORIUS ED2225-OCE, carga máxima= 2200 g e desvio= 0,001 g;
- SCALTEC SBA 52, carga máxima= 2200 g e desvio= 0,01 g
- SALTEC SBA 31, carga máxima= 220 g e desvio=0,0001 g.

Estas balanças são aferidas uma vez por mês pelo TSDT com conseqüente validação do farmacêutico. Esta calibração é realizada usando massas padrão que contêm certificados de calibração. Durante a minha permanência neste setor ajudei na aferição das balanças com a devida supervisão. Para além disso, anualmente estas balanças são calibradas por uma entidade externa devidamente acreditada para o efeito pelo Instituto Português da Qualidade (IPAQ). Esta entidade deverá emitir um certificado de calibração (3).

5.4. Reembalagem

Nos SF é realizada a reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas) destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Estes medicamentos são reembalados em recipientes adequados para assegurar estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica (3).

A reembalagem permite a administração ao doente da dose prescrita pelo médico assegurando uma identificação correta do medicamento, num recipiente pronto a administrar sem necessidade de manipulação. São reembalados medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas e medicamentos fornecidos pela indústria em embalagens múltiplas sendo necessário reembalá-los individualmente (3).

No laboratório destinado à reembalagem as áreas são divididas em: área de fracionamento e desblisteramento, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. Existem dois sistemas de reembalagem no setor de farmacotecnia: a máquina automática de reembalagem (FDS) e máquina semi-automática de reembalagem (MSAR). A FDS permite uma preparação mais rápida da medicação individual em dose unitária.

Os medicamentos a reembalar são selecionados tendo em atenção o respetivo lote de modo a não existir mistura de lotes durante um processo, é assim reembalado um único lote e um único princípio ativo de cada vez (3).

Nos SF do CHUCB é responsabilidade do TSDT a reembalagem, sendo que este tem que se equipar com uma bata limpa, touca, máscara e luvas.

Quando necessário, o desblisteramento e fracionamento dos comprimidos são executados na respetiva área, previamente desinfetada com álcool a 70 % (3). No carregamento da FDS e MSAR deve-se proceder igualmente à desinfecção das cassetes/pratos antes da colocação dos comprimidos/cápsulas.

Embora todo este processo de reembalagem seja desempenhado por um TSDT, é o farmacêutico que tem a responsabilidade de validar o carregamento da FDS, bem como de validar as mangas com os medicamentos já reembalados pela FDS e pela MSAR. Tem de verificar o princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, quantidade, lote, validade do medicamento introduzido e integridade da manga. Finalizada a verificação é anexada à folha de registo da reembalagem a cartonagem do medicamento e uma saqueta vazia da manga, como comprovação da conformidade do processo. Caso haja alguma não-conformidade esta deve ser registada (constitui um dos indicadores de qualidade) e corrigida

(3). Durante a minha presença neste setor, coube-me a responsabilidade de efetuar estas validações.

Dado estarmos a “violar” o invólucro original do medicamento, a validade atribuída ao medicamento reembalado é de 6 meses, a menos que a validade original seja inferior a esse período, neste caso atribui-se a validade original (3).

Aquando do reembalamento de medicamentos fracionados é adicionado ao rótulo um pictograma identificativo da fração associado às cores do semáforo: cor amarela para metades ($\frac{1}{2}$) ; cor verde para $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{3}$ e vermelho para $\frac{2}{3}$. A utilização desta sinalética permite uma melhor diferenciação das frações e assim uma minimização do risco de trocas.

6. Farmacovigilância Ativa e Farmácia Clínica

6.1. Farmacovigilância Ativa

A farmacovigilância ativa pressupõe uma intervenção pro-ativa e próxima do doente para detetar e notificar reações adversas ao medicamento (RAM). A monitorização da terapêutica é feita para fármacos para os quais, não se dispõe ainda de dados de segurança, ou que são introduzidos de novo no guia farmacoterapêutico do hospital (3).

Os SF selecionam alguns fármacos para serem monitorizados, sendo esta monitorização realizada em impresso próprio. Atualmente os fármacos que se encontram sobre monitorização são endoxabano, infliximab, filgastrim e vedolizumab.

Todos os acontecimentos adversos relacionados com a medicação devem ser notificados o mais rapidamente possível. As reações adversas graves e as não descritas são de notificação obrigatória. De seguida é enviada uma cópia do impresso à CFT e ao INFARMED.

6.2. Farmácia Clínica

As principais atividades de farmácia clínica incluem: fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB; controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito; monitorizar a utilização de medicamentos; acompanhar a nutrição artificial; integrar visitas/ reuniões clínicas; colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos; fornecer a informação sobre o medicamento aos profissionais de saúde pela intranet e elaboração quadrimestral da Newsletter dos SF (3).

As visitas ou reuniões aos Serviços Clínicos são realizadas por uma equipa multidisciplinar normalmente composta por um médico, um enfermeiro e um farmacêutico. Os Serviços Clínicos que dispõem destas visitas são a cirurgia, pneumologia, medicina 1 e 2, UAVC e UCI.

Nestas visitas é exposto e discutido o diagnóstico, situação e historial clínico do doente, assim como a terapia farmacológica, com o objetivo de otimizar a terapêutica de cada doente. O ponto-chave da intervenção do farmacêutico será nas decisões farmacoterapêuticas.

7. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica permite estudar a evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo podendo ser utilizada para determinar a dose necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação. A farmacocinética tem como objetivo a individualização posológica e otimização dos tratamentos farmacológicos de modo a obter a eficácia terapêutica máxima com incidência mínima de efeitos adversos (3).

O processo de farmacocinética clínica inicia-se com o pedido de monitorização sérica do fármaco por parte do médico (a monitorização também pode ser proposta pelo farmacêutico). O médico deve, por isso, requisitar o doseamento sérico do fármaco pelo laboratório de patologia clínica. Os SF efetuam depois a interpretação dos resultados segundo critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Através do programa informático *Abbottbase PK System*[®] denominam-se os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente e efetuam-se propostas de um novo regime posológico (3). Os fármacos que atualmente estão sujeitos à monitorização da farmacocinética são a vancomicina, gentamicina e amicacina.

Durante a minha permanência neste setor tive a oportunidade de auxiliar no processo de farmacocinética clínica da vancomicina.

8. Informação Sobre o Medicamento

O objetivo do serviço é promover o uso seguro, eficaz e económico do medicamento, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos nos doentes através de informação ativa ou passiva (3).

Todas as consultas devem ser registadas em formulário informático incluindo número, data da resposta, identificação do consultante, questão colocada e farmacêutico que reponde, inclui ainda fontes consultadas e outras informações importantes. Para isso o farmacêutico utiliza a base de dados disponível nos SF. Esta constitui a informação sobre medicamento passiva (3).

Poderá ainda ser elaborada informação escrita em colaboração com a CFT. Esta constitui a principal atividade de informação ativa que depois será disponibilizada através da intranet. Podem ainda ser elaborados folhetos informáticos ou monografias sobre determinados temas, assim como artigos que serão depois publicados em revistas científicas. É ainda disponibilizada aos Serviços Clínicos informação ativa em suporte de papel como é o caso do Guia de Injetáveis e do Guia de Medicamentos Orais (3).

9. Ensaios Clínicos

Os SF têm um setor destinado ao auxílio da realização de ensaios clínicos no CHUCB, sendo esta uma responsabilidade do farmacêutico no hospital. Alocados a este setor estão três farmacêuticos em tempo parcial.

Os SF devem manter registos e confirmação do armazenamento e da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios clínicos, garantindo a respetiva segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade. Os farmacêuticos são assim, responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, tendo o dever de elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental (23).

Para a realização desta atividade os SF dispõem de um gabinete para apoio ao setor de ensaios clínicos. O gabinete do setor de ensaios clínicos é constituído por 3 armários: um armário onde se encontra armazenada a medicação em estudo, e que está dividida por ensaio clínico (SEC.1). É efetuada diariamente a monitorização dos valores de temperatura e humidade procedendo-se ao seu respetivo registo, sendo que qualquer desvio às condições estabelecidas é notificado aos responsáveis pelo ensaio. Cada prateleira deve estar identificada com o nome do laboratório, número do ensaio, nome do estudo, fármaco e médico (3).

Para além disso existe um armário com toda a medicação e cartonagens devolvidas pelo utente (SEC.2), e um terceiro armário onde se encontra toda a documentação relativa aos ensaios clínicos que estão a decorrer no hospital. Para além disto, é composto ainda por uma câmara frigorífica, para todos os medicamentos que necessitem de condições especiais de armazenamento (SEC FRIO). Por último, existe um quarto armário, que se encontra no gabinete da diretora do serviço e que contém toda a documentação relativa a ensaios clínicos já finalizados (3).

A prescrição de um medicamento sobre investigação é realizada em papel ou então é impressa uma folha que é retirada diretamente do ensaio clínico (esta documentação deve ser arquivada no dossier do ensaio clínico. A medicação é depois dispensada ao doente e este deve ser informado que deve devolver todas as cartonagens, blisters, caixas, seringas etc. aos SF de forma a fazer-se uma avaliação da adesão à terapêutica. É também reforçada a informação sobre a administração do medicamento (3).

Após o encerramento de um ensaio clínico toda a documentação deve ser selada e arquivada durante um período de 15 anos (armário SEC.4) (3).

10. Indicadores e Objetivos de Qualidade

Os SF do CHUCB têm implementado um sistema de gestão qualidade (certificado pela norma NP EN ISO 9001/2008) que tem como objetivo garantir a qualidade dos serviços prestados e promover a sua melhoria contínua.

Para tal, todas as tarefas/atividades desenvolvidas nos SF estão documentadas e atualizadas em procedimentos internos e operativos, disponíveis na intranet. Além disso, existe um conjunto de indicadores e objetivos (com uma meta atingir), que são periodicamente monitorizados e específicos para cada setor dos SF. Durante o presente relatório fiz menções a muitos dos indicadores/objetivos analisados, porém são apresentados de uma forma global no Anexo V.

11. Ferramentas de Gestão de Risco do Medicamento

De forma a garantir uma utilização segura dos medicamentos, estes são armazenados nos armários com uma sinalética própria de forma a alertar todos os que os utilizam. Sendo assim, o pictograma “STOP” com fundo vermelho alerta para medicamento com embalagens idênticas que estão armazenados em proximidade. O código de cores chama a atenção para as diferentes dosagens da mesma substância ativa (sendo o vermelho para dosagens mais elevadas, o amarelo para dosagens intermédias e o verde para dosagens baixas). Os medicamentos potencialmente perigosos são identificados com o pictograma de perigo. Por fim, os medicamentos LASA (*Look Alike, Sound Alike*) são substâncias que possuem escrita ou fonética semelhante e por isso são identificados no local de armazenamento com alterações do grafismo na denominação, sendo escrito com letras maiúsculas e sublinhado. Todos os setores adotam estas ferramentas de gestão do risco dos medicamentos (2,3).

12. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar é de extrema importância pois permitiu-me perceber a importância do farmacêutico numa equipa multidisciplinar e ter uma visão geral do funcionamento dos SF.

O tempo que permaneci em cada setor possibilitou o conhecimento pormenorizado de cada área desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar. A equipa dos SF fizeram-me sentir integrada, transmitiram-me conhecimentos e permitiram a realização de tarefas que desenvolveram a minha autonomia, responsabilidade e confiança.

Durante o estágio, fui confrontada com alguns fármacos/terapêuticas que me eram desconhecidas dada a sua atualidade e/ou exclusividade de uso hospitalar. Esta situação

confirma a necessidade de aprendizagem contínua associada à profissão farmacêutica. Finalmente, considero que o meu estágio me deu experiência e conhecimentos importantes para o futuro exercício da profissão.

13. Referências Bibliográficas

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005.
2. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2018;
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimentos Internos e Operativos. 2017.
4. Deliberação nº 105 / CA / 2007, de 1 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
5. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
6. Portaria nº 48/2016, de 22 de Março. Diário da República, 1ª série – Nº 57 – 22 março 2016.
7. Portaria nº 255/2018. Diário da República, 1ª série – Nº 173 – 7 setembro 2018.
8. Despacho nº 6716/2012, de 9 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
9. Portaria nº 330/2016 de 20 de dezembro. Diário da República, 1ª série – Nº 242 – 20 dezembro 2016.
10. Despacho nº 8599/2009. Diário da República, 2ª série – Nº 60 – 26 Março 2009.
11. Decreto-Lei nº 14/2017 de 26 de janeiro. Diário da República, 2ª série – Nº 9 – 12 janeiro 2018.
12. Portaria nº 321/2017 de 25 de outubro. Diário da República, 1ª série – Nº 206 – 25 outubro 2017.
13. Despacho nº 24/89, de 2 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
14. Portaria nº 117/2019 de 16 de abril. Diário da República, 1ª série – Nº 75 – 16 abril 2019.

15. Despacho nº 18419/2010, de 2 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
16. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de Janeiro. Diário da República, 1ª série – A Nº 18– 22 janeiro 1993.
17. Portaria nº 1193/99, de 29 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
18. Portaria nº 981/98, de 8 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
19. Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro. Legislação Farmacêutica Compilada INFARMED.
20. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Manual Nutrição Artificial.
21. Conselho do Colégio da Especialidade de Farmácia, Hospitalar; Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013.
22. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho. Diário da República, 1ª Série-B, nº 129, 2 Junho 2004.
23. Lei nº 21/2014 de 16 de abril. Diário da República, 1ª série - Nº 75 - 16 abril 2014.

Anexos

Capítulo 1- Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal.

Anexo I - Poster apresentado no IV Congresso Científico Anual do UBPharma com o tema “Inovar e Reinventar a Prática Farmacêutica”



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



FACULDADE
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal.

Mariana Fernandes^{a,b}, Adriana O. Santos^{a,b}

^aCentro de Investigação das Ciências da Saúde (CICS-UBI), Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal
^bFaculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

Introdução

A sinvastatina tem efeitos pleiotrópicos, entre os quais atividade contra vários tipos de cancro, em particular o glioma. Atendendo à sua elevada metabolização hepática e baixa biodistribuição para o cérebro, a entrega IN poderá ser uma boa forma de entregar este fármaco ao cérebro [1,2].

Métodos

Foram preparadas 5 séries de formulações, usando sempre o mesmo tensioativo, mas testando dois óleos, presença ou não de um co-solvente, efeito da adição do fármaco, número de ciclos de extrusão por membrana de policarbonato de 200 nm (Avanti Polar Lipids Mini Extruder, Fig. 2A), efeito da refrigeração e composição da fase aquosa.

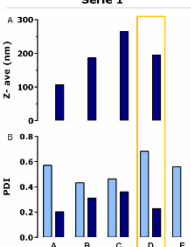
A otimização foi feita em função do tamanho médio, do índice de polidispersão (PDI) (Zetasizer Nano ZS, Malvern, Fig. 2B), maximização da solubilização da sinvastatina e osmolaridade (microsmómetro Osmomat 3000, Fig. 2C).

Objetivo

Desenvolver de uma **emulsão nanométrica O/A de sinvastatina**, por forma a possibilitar uma preparação líquida de elevada dosagem de fármaco para administração intranasal.

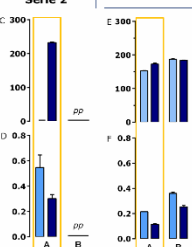
Resultados

Série 1



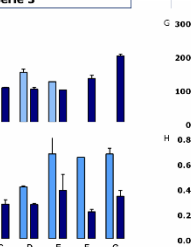
Óleo 1 (%)	10	15	17	17,5	20
Óleo 2 (%)					
Tensioativo (%)	10	10	10	10	5
Co-solvente (%)	5	2,5	3	2,5	0
Água (%)	75	72,5	70	70	75
Fármaco (mg:1g)					

Série 2



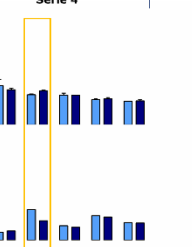
Óleo 1 (%)	17,5	17,5
Óleo 2 (%)		
Tensioativo (%)	10	10
Co-solvente (%)	2,5	2,5
Água (%)	70	70
Fármaco (mg:1g)	20	30

Série 3



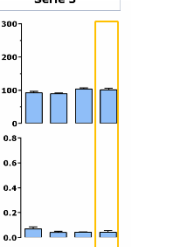
Óleo 1 (%)	10	5	0	0	0	0	0
Óleo 2 (%)	15	20	17,5	20	22,5	25	27
Tensioativo (%)	5	5	10	7,5	7,5	5	3
Co-solvente (%)	0	0	2,5	2,5	0	0	0
Água (%)	70	70	70	70	70	70	70
Fármaco (mg:1g)							

Série 4



Óleo 1 (%)	40	50	55	60	70
Óleo 2 (%)					
Tensioativo (%)					
Co-solvente (%)					
Água (%)					
Fármaco (mg:1g)					

Série 5



Óleo 1 (%)	55	0	0	55
Óleo 2 (%)				
Tensioativo (%)				
Co-solvente (%)				
Água (%)				
Fármaco (mg:1g)				

Legend: ■ Sem extrusão, ■ Com extrusão, ➔ Extrusão com 21 ciclos

Figura 3. Resultados do desenvolvimento de uma emulsão nanométrica de sinvastatina. Os gráficos A, C, E, G, I referem-se ao tamanho hidrodinâmico médio (z-ave), e os gráficos B, D, F, H e K aos respectivos valores de PDI nas séries de formulações indicadas. Os gráficos J e L referem-se a resultados de osmolaridade. Na série 2 a formulação com 30 mg não foi estudada porque ocorreu precipitação (pp) do fármaco. As melhores formulações em cada série, que originaram a série seguinte, estão evidenciadas e amarelas. Na série 2 são representadas médias e desvio padrão de duas formulações independentes, e nas séries 3 e 5 médias e desvio padrão de medições de amostras independentes de uma mesma formulação.

Conclusão

Foi desenvolvida uma emulsão nanométrica O/A bastante uniforme, de formação espontânea e elevada dosagem de sinvastatina, promissora para a entrega intranasal ao cérebro.

Referências

- [1] E. Licarete, A. Sesarman, and M. Banciu, "Exploitation of pleiotropic actions of statins by using tumour-targeted delivery systems," *J. Microencapsul.*, vol. 32, no. 7, pp. 619–631, 2015.
- [2] P. C. Pires and A. O. Santos, "Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies," *J. Control. Release*, 2017.

Agradecimentos

Gilberto Alves, Patrícia Pires.
Este trabalho é financiado por Fundos FEDER através do POCI-COMPETE 2020 - Programa Operacional Competitividade e Internacionalização, no seu Eixo I - Reforço da investigação, do desenvolvimento tecnológico e da inovação (Projeto POCI-01-0145-FEDER-007491), Fundos Nacionais através da FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Projeto UID/Multi/00709/2013) e Programa Operacional do Centro, Centro 2020 pelo projeto ICON (Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration; CENTRO-01-0145-FEDER-000013).

Capítulo 2- Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

Anexo I - Circular n.º 0350-2019



Circular n.º 0350-2019

Lisboa, 01 de Abril de 2019

Assunto: Recolha voluntária do suplemento alimentar Fisiogen Ferro Forte Cápsulas

Exmo. Associado,

Verificou-se que a rotulagem do suplemento alimentar Fisiogen Ferro Forte Cápsulas não cumpre um dos requisitos da legislação. A empresa Zambom - Produtos Farmacêuticos está, por esse motivo, a proceder a uma recolha voluntária deste produto:

CNP	Nome
7382507	Fisiogen Ferro FT Caps x 30

Esta recolha advém do entendimento, por parte da ASAE, de que a informação "suplemento alimentar" presente na embalagem não está suficientemente destacada, como indica a legislação em vigor.

As farmácias que disponham do suplemento alimentar mencionado devem proceder à sua devolução. Para mais informações, devem contactar a empresa Zambom - Produtos Farmacêuticos.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



Link para o ficheiro de Recolhas de Produtos de Saúde:
ANFOnline → Diversos → [Recolhas de Produtos de Saúde](#)



Rua Marechal Saldanha, 1 · 1249-069 Lisboa
Tel: 21 340 06 00 · Fax: 21 347 29 94
email: anf@anf.pt | www.anf.pt

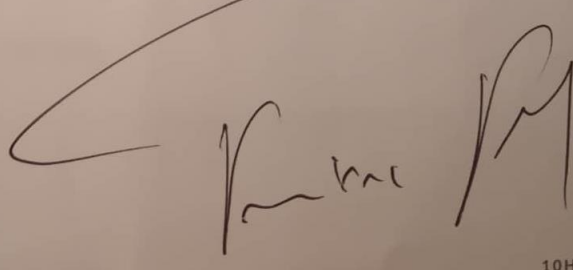
Anexo II - Prescrição de Medicina Veterinária

Urgências
925 912 591


FUNDAOVET
CENTRO VETERINÁRIO


R/ Amoxicilina - cada dose 1g - 1 Embezo -
S. Administre, por via, 1 comprimido a
cada 12 horas, durante 8 dias consecutivos

R/ Alxilase ——— 2 Embezo
Administre, por via oral, 3 comprimidos
cada 12 horas, até indicação.





F +351 275 751 324
RUA FERNANDO PESSOA LT 195, LOJA 2
30-479 FUNDÃO
40°08'38.3"N 7°30'00.5"W
MAIL INFO@FUNDAOVET.COM

HORÁRIO
SEG - SEX
10H00 - 13H00
14H30 - 19H30
SÁBADOS
10H00 - 13H00

SIGA-NOS NO 
Facebook.com/FundaoVetCentroVeterinario

Anexo III- Notificação de uma Reação Adversa

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			
			
Data da Receção pela Autoridade	20-05-2019	Nº submissão	BO-P3-V201905-493
Notificador			
Nome e Apellido	Mariana Carvalho Fernandes		
Tipo	Farmacéutico	Local de Trabalho	VITORIA
Concelho	Fundão	Telefone/Tim	275752106
Email	farmaciavitoriafundanense@gmail.com		
Doente			
Iniciais do nome	MEMA	Data de nascimento	30-03-1952
Sexo	Feminino	Idade à data da RAM	67 Anos
Peso	87 Kg	Altura	155 cm
Reações Adversas			
Reação 1			
Descrição da RAM	prurido		
Reação em MedDRA	Itch		
Data de Inicio	13-05-2019	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Persiste sem Recuperação	Crítério de gravidade	
Tratamento da RAM	redução de dose		

Reação2			
Descrição da RAM	Boca seca		
Reação em MedDRA	Dry mouth		
Data de Início	13-05-2019	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Persiste sem Recuperação	Critério de gravidade	
Tratamento da RAM	redução de dose		
Reação3			
Descrição da RAM	dor abdominal		
Reação em MedDRA	Abdominal pain		
Data de Início	13-05-2019	Data de fim	
Duração		Gravidade	Não
Evolução	Persiste sem Recuperação	Critério de gravidade	
Tratamento da RAM	redução de dose		
Medicamentos			



Medicamento1			
Medicamento	Salofalk		
Dosagem	1000 mg	Forma Farmacéutica	Supositório
Dose diária	1 G gram(s)	Via de Administração	Rectal (via)
Nº lote	desconhecido	Indicação Terapêutica	Acute ulcerative colitis
Data de Início	13-05-2019	Data de fim	
Envolvimento	Suspeito		

Medicamento2			
Medicamento	Salofalk enemas		
Dosagem	4 g/50 ml	Forma Farmacéutica	Suspensão retal
Dose diária		Via de Administração	Rectal (via)
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento3			
Medicamento	Salotalk Grânulos		
Dosagem	3000 mg	Forma Farmacéutica	Granulado gastrorresistente de libertação prolongada
Dose diária	3000 Mg miligram(s)	Via de Administração	Oral (via)
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento4			
Medicamento	Omeprazol;		
Dosagem	20	Forma Farmacéutica	
Dose diária	20 Mg miligram(s)	Via de Administração	Oral (via)
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento5			
Medicamento	Densical D		
Dosagem	1500 mg + 400 U.I.	Forma Farmacéutica	Comprimido para mastigar
Dose diária		Via de Administração	Oral (via)
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Medicamento6			
Medicamento	Eutrox		
Dosagem	0.075 mg	Forma Farmacéutica	Comprimido
Dose diária	75 µg microgram(s)	Via de Administração	Oral (via)
Nº lote		Indicação Terapêutica	
Data de Início		Data de fim	
Envolvimento	Concomitante		

Outras informações
os sintomas verificaram-se com a alteração de salofalk 250mg para salofalk 1g

Anexo IV- Formação “A Nutrição e o Cancro”



A NUTRIÇÃO E O CANCRO
PROGRAMA



21h00 - Abertura da Sessão
21h05

- > Alimentação e Cancro
 - o Carcinogénese
 - o Alimentação como factor de risco para o Cancro
 - o Alimentação como factor protector do Cancro

- > A desnutrição em doentes com cancro
 - Fisopatologia
 - Alterações metabólicas
 - Consequências

- > Diagnóstico de desnutrição no doente oncológico
- > Nutrição individualizada e prevenção da desnutrição em doentes com cancro
- > Tratamento da desnutrição: alimentos, suplementos nutricionais e terapêutica farmacológica
- > Que alimentação em doentes com cancro
- > Dieta e modulação sintomática: anorexia, xerostomia, disgeusia, náuseas e vômitos, diarreia, obstipação
- > Nutracêuticos em oncologia
- > Nutrição em fim de vida

23h00 - Debate

Oradora

Prof. Doutora Paula Ravasco

Médica, Nutricionista, no Hospital de Santa Maria, Professora auxiliar de Nutrição e Investigação Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, e Investigadora no Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde da Universidade Católica Portuguesa.



Farmácias Portuguesas

ANF Delegação do Centro
Rua Venâncio Rodrigues, 12 - 3000-409 Coimbra
Tel: 239 852 350 - Fax: 239 852 369
Email: delegacao.centro@anf.pt | www.anf.pt

Anexo V- Seminário- “Cancro Colorretal- Conhecer para Prevenir”



Anexo VI-Workshop de Estomaterapia



Capítulo 3- Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

Anexo I- Bolsas de Nutrição Parentérica preparadas nos Serviços Farmacêuticos durante a minha permanência no setor.

Nome Comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte Calórico
<i>Nutriflex Omega S®</i>	AA. 8 g/l N + Glucose 144 g/l + Lip 40 g/l Eletrólitos Emul inj Fr 1250 mL	1250 mL	Central	1475 Kcal
<i>Nutriflex Lipid Peri 1E®</i>	AA. 4,6 g/l N + Glucose 64 g/l + Lip 40 g/l Elect Emul inj Sac Triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica	795 Kcal
<i>SmofKabiven®</i>	AA. 8 g/l N + Glucose 127 g/l + Lip 38 g/l Elect Inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal

Anexo II- Formulações estéreis preparadas nos Serviços Farmacêuticos durante a minha permanência no setor.

Serviço	Diagnóstico	Fármaco	Periodicidade
Oftalmologia	Profilaxia de infeções nas cataratas	Cefuroxima 1mg/ 0,1 mL - Intracorneal	-
	Edema das Retinas	Bevacizumab 0,2 mg/ 0,08 mL- Intravitreo	-
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa 1268 mg - IV	14 dias
Reumatologia	Artrite Reumatóide	Metotrexato 25 mg - Subcutâneo	-

Anexo III- Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos durante a minha permanência no setor. IV- intravenoso

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Quimioterapia	Neoplasia do colon	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Atropina 0,3 mg - Subcutânea Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²)- IV Irinotecano (180 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão contínua)
	Neoplasia	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg- IV	Oxaliplatina (85mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV

			Ondansetrom 8 mg - IV	Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão Contínua)
Tumor Maligno do Aparelho digestivo ou Peritoneu LMD	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Oxaliplatina (85mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (perfusão Contínua)
Neoplasia	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Atropina 0,3 mg - Subcutânea Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Irinotecano (180 mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão Contínua)
Neoplasia	Bevacizumab+ FOLFOX		Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Bevacizumab 232 mg - IV Oxaliplatina (85mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (perfusão contínua)
Carcinoma do Colon metastitizado	Bevacizumab+ FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Bevacizumab 360 mg - IV (Atropina 0,3 mg subcutânea) Irinotecano (180 mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão contínua)
Neoplasia	CETUXIMAB+ FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Clemastina 2mg - IV Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Cetuximab (500 mg/m ²) - IV Oxaliplatina (85mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão Contínua)
Neoplasia da Bexiga	Vinflunina	-	Dexametasona mg- IV Metoclopramida mg - IV	Vinflunina (320 mg/m ²)- IV
Neoplasia do ovário	Paclitaxel/ Carboplatina (AUC 6)		Lorazepam 1mg - Sublingual Clemastina 2mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ranitidina 50 mg - IV	Paclitaxel (175 mg/m ²)- IV Carboplatina 402.4 mg - IV

				Ondansetrom 8 mg - IV	
	Neoplasia prostática metastizada	Docetaxel- Monoterapia	21 dias	Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Docetaxel (75 mg/m ²) - IV
	Neoplasia maligna cardia	FLOT	-	Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 8 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Docetaxel (75 mg/m ²)- IV Oxaliplatina (85mg/m ²)- IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²)- IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²)- IV (Perfusão Contínua)
Quimioterapia	Neoplasia	AC	21 dias	Lorazepam 1mg - Sublingual Ranitidina 50 mg - IV Dexametasona 20 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Doxorrubicina 60 mg/m ² - IV Ciclofosfamida- 600 mg/m ² - IV
	Leucemia Linfoide Crónica	Rituximab	28 dias	Paracetamol 1000 mg - IV Clemastina 2mg IV	Rituximab (375 mg/m ²)- IV
	Linfoma Não-Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2mg IV Paracetamol 1000 mg - IV Metilprednisolona 125 mg IV	Rituximab (375 mg/m ²)- IV Ciclofosfamida (750 mg/m ²)- IV Doxorrubicina (50 mg/m ²)- IV Vincristina (1,4 mg/m ²)- IV
	Mieloma Multiplo	VelDex Semanal	35 dias	-	Bortezomib (1,3 mg/m ²)- Subcutânea Dexametasona 50 mg IV
	Gamapatia Monoclonal de significado renal	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	-	Bortezomib (1,3 mg/m ²)- Subcutânea Ciclofosfamida (300 mg/m ²)- Oral Dexametasona - IV
	Mieloma Múltiplo	VRD	-	-	Bortezomib (1,3 mg/m ²)- Subcutânea Lenalidomida (25 mg)- oral Dexametasona (20 mg)- oral
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab (200 mg) - IV
	Adenocarcinoma do pulmão	Nivolumab	-	-	Nivolumab (230,7 mg) - IV
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Pemetrexedo (500 mg/m ²)- IV Carboplatina (420,43 mg) -IV
	Carcinoma Epidermoide do pulmão	Carboplatina/ Vinorelbina oral	21 dias	Dexametasona 10 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Carboplatina (554,69 mg)- IV Vinorelbina (160 mg/m ²)- oral
	Adenocarcinoma do pulmão	Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg - IV Ondansetrom 8 mg - IV	Pemetrexedo (500 mg/m ²)- IV
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Vinorelbina oral	-	-	Vinorelbina oral (60 mg/m ²)- oral
Urologia	Neoplasia Maligna da Bexiga	Mitomomicina C- urologia	7 dias	-	Mitomomicina C- (40 mg) - Intravesical

Anexo IV- Manipulados preparadas nos Serviços Farmacêuticos durante a minha permanência no setor.

Serviço	Fármaco
Setor de Ambulatório	Suspensão oral de Nistatina
Serviço de consulta externa	Solução de Ácido Acético a 3%

Anexo V- Indicadores e Objetivos de Qualidade

Atividade	Objetivos	Indicadores
Geral	Monitorizar o número de comunicação (orais e posters). Monitorizar e registar o número de intervenções farmacêuticas	Avaliar a satisfação dos colaboradores; Avaliar a satisfação dos clientes internos (médicos e enfermeiros); Avaliar a satisfação dos utentes do ambulatório; Garantir a realização de uma formação a todos os colaboradores dos SF;
Aquisição	Monitorizar o número de pedidos urgentes	Monitorizar o número de roturas de medicamento;
Conferência e Armazenamento	Monitorizar a taxa de abate de medicamentos.	Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 10; Monitorizar em valor as intervenções realizadas, para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado; Monitorizar o número de artigos detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses; Monitorizar o número de não conformidades detetados na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.
Distribuição por reposição de Stocks nivelados	Monitorizar as visitas dos TSDT aos serviços clínicos de acordo com procedimento interno	Monitorizar o número de reclamações na distribuição por níveis; Monitorizar o número de intervenções com o objetivo de controlar os stocks na distribuição assegurada pelos Serviços Farmacêuticos.
Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos	Monitorizar o número de erros de medicação distribuída em dose DIDDU	Monitorizar o número de regularização efetuadas no armazém 12; Monitorizar o número de não conformidades do armazém 12; Monitorizar o cumprimento do horário de entrega;
Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório e medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição	Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 20	Monitorizar o envio mensal do mapa de registo de Biológicos ao INFARMED; Monitorizar a correta imputação aos centros de custo; Atualizar folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa
Medicamentos Sujeitos a	Encerrar 30 circuitos de	Monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes;

Circuitos Especiais de Distribuição	hemoderivados aleatórios nos serviços clínicos trimestralmente	Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos; Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes
Farmacotecnia	Monitorizar o tempo de preparação e entrega de citotóxicos	Monitorizar o número de regularizações efetuadas armazém 13 + armazém 10 respeitantes à farmacotecnia. Monitorizar em valor, o aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados Monitorizar o fluxo de ar passivo da câmara de fluxo de ar vertical. Monitorizar o controlo microbiológico do produto estéril (câmara vertical). Monitorizar o ar passivo da câmara de fluxo de ar horizontal. Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara horizontal. Monitorizar o controlo microbiológico de produto estéril. Monitorizar o controlo de qualidade microbiológica dos manipulados. Monitorizar as não conformidades na inserção de dados no carregamento da FDS; Monitorizar as não conformidades na manga da FDS; Monitorizar o número de discrepâncias de <i>stock</i> na FDS, no carregamento. Monitorizar as não conformidades na reembalagem (FDS e máquina semi-automática).
Farmacovigilância ativa e Farmácia Clínica	Monitorizar o acompanhamento das terapêuticas, interligando com os serviços	Monitorizar o número mensal de visitas efetuadas aos serviços, monitorizar o número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa; Monitorizar o número de doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação terapêutica.
Farmacocinética Clínica	Monitorizar a percentagem de propostas aceites.	
Informação sobre o medicamento	Monitorizar o registo das informações cedidas	Contabilizar o tempo de resposta às questões.
Ensaio Clínicos	Monitorizar os registos de cedência com o <i>stock</i> físico de todos os ensaios clínicos	Avaliar a adesão à terapêutica

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação