



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Nanopartículas na entrega eficaz e segura de  
fármacos ao cérebro por via nasal**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Joana Alves Coutinho**

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

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Santos

**Covilhã, Junho de 2015**



# Agradecimentos

Após 6 anos de muito esforço, muita luta e dedicação resta-me agradecer e enaltecer todas as pessoas que contribuíram para que este momento se pudesse concretizar.

Em primeiro lugar agradeço aos meus pais que sempre me apoiaram e permitiram que pudesse finalizar esta etapa. Depois às minhas irmãs pela paciência e dedicação que demonstraram.

Aos meus amigos, em especial à Cátia, pelos desabafos, pelas gargalhadas, pelos momentos compartilhados e pelo companheirismo.

À Professora Adriana Santos por todo o empenho e entrega no desenvolvimento deste trabalho.

A toda a equipa técnica dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira e da Farmácia Ferreira Janeiro, particularmente aos que me orientaram no meu estágio, pela amabilidade com que me receberam, pelo tempo e apoio dedicados e pelos conhecimentos transmitidos.



## Resumo

Este trabalho encontra-se dividido em três capítulos principais. O primeiro capítulo descreve o trabalho de investigação relativo à formulação de nanopartículas para administração nasal. O segundo e o terceiro capítulos incidem sobre os estágios efetuados em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar respetivamente.

O primeiro capítulo é intitulado por “Nanopartículas na entrega eficaz e segura de fármacos ao cérebro por via nasal”. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise das estratégias de formulação, dos dados de farmacocinética e segurança pré-clínicos de um subgrupo de nanossistemas (lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, e micelas poliméricas) e, conseqüentemente perceber quais as melhores opções a considerar para potenciar a entrega eficaz e segura de agentes terapêuticos de baixo peso molecular.

O segundo capítulo descreve as atividades desenvolvidas durante o período de estágio nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, tendo este decorrido entre os dias 26 de janeiro e 21 de março de 2015. Neste capítulo estão descritas as várias áreas onde se integra o Farmacêutico hospitalar.

O terceiro capítulo é referente ao estágio na Farmácia Ferreira Janeiro (Albergaria-a-Velha) que decorreu entre os dias 23 de março e 12 de junho de 2015. Este capítulo descreve as atividades desenvolvidas nesse período, o funcionamento da farmácia comunitária e as tarefas e responsabilidades afetas ao Farmacêutico comunitário.

## Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, administração nasal, formulação, nanopartículas.



# Abstract

This work is divided into three main chapters. The first chapter describes the research work on the formulation of nanoparticles for nasal administration. The second and third chapters focus on the internships made in Community Pharmacy and Hospital Pharmacy.

The first chapter is entitled "Nanoparticles in the effective and safe delivery of drugs to the brain through the nose." The aim of this study was to analyze the strategies of formulation, pharmacokinetic data and preclinical safety of a nanosystems (liposomes, polymeric nanoparticles, solid lipid nanoparticles and polymeric micelles) and thus figure out the best options to enhance the effective and safe delivery of low molecular weight therapeutic agents.

The second chapter describes the activities developed during the traineeship in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar da Cova da Beira, between January 26<sup>th</sup> and March 21<sup>th</sup>, 2015. This chapter describes the various activities performed in daily life by a hospital pharmacist.

The third chapter refers to the traineeship in Ferreira Janeiro Pharmacy (Albergaria-a-Velha) that took place between March 23<sup>th</sup> and June 12<sup>th</sup>, 2015. This chapter describes the activities developed during this period, the functioning of community pharmacy and the tasks and responsibilities of the community pharmacist.

## Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, nasal administration, nanoparticles, formulation.



# Índice

## Capítulo I - Nanopartículas na entrega eficaz e segura de fármacos ao cérebro por via nasal

1. Introdução .....	1
1.1. Administração intranasal .....	3
1.2. Nanossistemas de veiculação de fármacos .....	6
1.2.1. Lipossomas .....	8
1.2.2. Nanopartículas poliméricas (sólidas) .....	9
1.2.3. Nanopartículas lipídicas sólidas .....	10
1.2.4. Micelas e micelas poliméricas .....	10
2. Objetivo .....	11
3. Métodos .....	12
3.1. Pesquisa de Artigos Científicos .....	12
3.2. Análise dos Artigos Científicos selecionados .....	12
3.2.1. Índices que quantificam a entrega do fármaco ao cérebro .....	12
3.2.2. Avaliação da solubilidade e permeabilidade dos fármacos .....	13
3.2.3. Carga superficial das partículas .....	14
3.3. Resumo dos dados quantitativos e qualitativos .....	14
4. Resultados e Discussão .....	14
4.1. Análise global dos resultados .....	14
4.2. Análise das formulações usadas tendo em conta o tipo de nanossistema .....	20
4.2.1. Lipossomas .....	20
4.2.2. Nanopartículas Poliméricas .....	22
4.2.3. Nanopartículas Lipídicas Sólidas .....	25
4.2.4. Micelas Poliméricas .....	26
5. Conclusão .....	26
6. Referências .....	27

## Capítulo II - Farmácia Hospitalar

1. Introdução .....	31
2. Organização e gestão dos SF .....	31
2.1. Seleção e Aquisição dos Produtos Farmacêuticos .....	31
2.2. Receção e Conferência dos Produtos Farmacêuticos .....	32
3. Armazenamento dos Produtos Farmacêuticos .....	33
4. Distribuição .....	35
4.1. Distribuição Clássica ou Tradicional .....	36
4.2. Distribuição por stocks nivelados .....	37
4.2.1. Por carregamento e troca de carros .....	37
4.2.2. Por verificação do stock de medicamentos nos Serviços Clínicos .....	38

4.2.3. Por distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™ .....	38
4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária .....	39
4.4. Distribuição em Regime de Ambulatório .....	41
4.5. Distribuição de Circuitos Especiais .....	44
4.5.1. Circuito dos Hemoderivados .....	44
4.5.2. Circuito dos Hemoderivados .....	45
5. Setor da Farmacotecnia.....	46
5.1. Preparações estéreis de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos .....	47
5.2. Preparações estéreis de soluções para nutrição parentérica e de outros medicamentos estéreis .....	50
5.3. Preparações de formas farmacêuticas não estéreis.....	52
5.4. Acondicionamento de medicamentos em dose unitária .....	54
5.5. Purificação de Água.....	56
6. Farmácia Clínica.....	56
6.1. Intervenções Farmacêuticas.....	57
6.2. Visitas/Reuniões Clínicas .....	58
6.3. Informação sobre os Medicamentos .....	58
6.4. Farmacovigilância .....	60
7. Farmacocinética Clínica .....	61
8. Ensaio Clínicos.....	63
9. Conclusão.....	64
10. Referências Bibliográficas.....	65
<b>Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária</b>	
1. Introdução.....	68
2. Caracterização e Organização da Farmácia .....	68
2.1. Localização da farmácia .....	68
2.2. Instalações Físicas da Farmácia.....	69
2.3. Recursos Humanos .....	71
3. Informação e Documentação Científica .....	72
4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde.....	73
4.1. Classificação dos Medicamentos .....	75
5. Aprovisionamento e Armazenamento.....	76
5.1. Encomendas .....	76
5.1.1. Aquisição dos Produtos .....	76
5.1.2. Receção dos Produtos .....	78
5.1.3. Armazenamento .....	79
5.1.4. Gestão dos Prazos de Validade.....	80
5.1.5. Reclamações e Devoluções dos Produtos.....	80
5.1.6. Controlo dos Stocks .....	81
6. Interação Utente-Farmacêutico-Medicamento .....	81

6.1. Farmacovigilância .....	82
6.2. VALORMED .....	82
7. Dispensa de Medicamentos .....	83
7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	83
7.1.1. Prescrição Médica .....	84
7.1.2. Obtenção e Cedência do Medicamento .....	85
7.1.3. Regimes de participação .....	87
7.1.4. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs) .....	88
7.1.5. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (NMSRM).....	89
8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....	90
8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	90
8.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	90
8.3. Produtos Dietéticos Infantis .....	91
8.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (nutracêuticos) .....	91
8.5. Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) .....	92
8.6. Dispositivos médicos .....	92
8.7. Medicamentos homeopáticos.....	93
9. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia .....	93
10. Preparação de Medicamentos .....	95
11. Contabilidade e Gestão .....	96
12. Conclusão .....	97
13. Referências Bibliográficas.....	97

## **Anexos**



# Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Estratégias de entrega direta de fármacos ao Sistema Nervoso Central . . . . .	2
<b>Figura 2.</b> Entrega direta de fármacos administrados por via nasal ao cérebro através dos nervos sensitivos olfativos e do nervo trigêmeo . . . . .	3
<b>Figura 3.</b> Tipos de transporte celular . . . . .	4
<b>Figura 4.</b> Fatores que afetam a absorção nasal dos fármacos. . . . .	4
<b>Figura 5.</b> Estratégias para aumentar a absorção nasal . . . . .	5
<b>Figura 6.</b> As direções seguidas por um fármaco após administração intranasal . . . . .	6
<b>Figura 7.</b> Representação dos sistemas de entrega de fármacos . . . . .	7
<b>Figura 8.</b> Representação de um lipossoma formado por uma bicamada lipídica. . . . .	8
<b>Figura 9.</b> Representação de um transfersome. . . . .	9
<b>Figura 10.</b> Representação das nanocápsulas e das nanoesferas. . . . .	9
<b>Figura 11.</b> Representação das nanopartículas lipídicas sólidas. . . . .	10
<b>Figura 12.</b> Representação de uma micela. . . . .	11
<b>Figura 13.</b> Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). . . . .	13
<b>Figura 14.</b> Número de publicações nos últimos anos referentes à entrega intranasal ao cérebro de fármacos de baixo peso molecular, veiculados em nanossistemas. . . . .	15
<b>Figura 15.</b> Dispersão dos valores da massa molar dos fármacos incluídos neste estudo. . . . .	16
<b>Figura 16.</b> Propriedades das formulações usadas na entrega intranasal .. . . .	17
<b>Figura 17.</b> Valores de %DTE para cada tipo de nanossistema estudado. . . . .	18
<b>Figura 18.</b> Valores de %DTP para cada tipo de nanssistema estudado. . . . .	18



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Informação geral recolhida na análise das publicações identificadas. ....	19
Tabela 2. Questões às quais colaborei na elaboração da resposta. ....	59
Tabela 3. Esquemas posológicos testados para a vancomicina através da aplicação Abbottbase PKS. ....	62
Tabela 4. Valores de referência (mmHg) para a Pressão Arterial . ....	94
Tabela 5. Valores de Referência para a Glicémia (mg/dl) . ....	94
Tabela 6. Valores de Referência para o Colesterol (mg/dl). ....	94



## Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Associação Regional de Saúde
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BCG	Bacilo de Calmette-GuériN
BHE	Barreira Hematoencefálica
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento do INFARMED
CMC	Concentração Micelar Crítica
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Electrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Dispositivo Médico
%DTE	<i>Drug Targeting Efficiency Percentage</i>
%DTP	<i>Nose-to-brain Direct Transport Percentage</i>
EC	Ensaio Clínico
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FFJ	Farmácia Ferreira Janeiro
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
IVA	Imposto sobre Valor Acrescentado
MEP	Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MNSRM	Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
nm	Nanómetro
NP	Nutrição Parentérica
NPp	Nanopartículas poliméricas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEG	Poli(etilenoglicol)
PLA	Poli(ácido láctico)
PM	Peso Molecular
PVA	Preço de Venda ao Público
PVP	Preço de Venda ao Armazenista
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características dos Medicamentos
SC	Serviços Clínicos
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SF	Serviços Farmacêuticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica



# Capítulo I - Nanopartículas na entrega eficaz e segura de fármacos ao cérebro por via nasal

## 1. Introdução

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2000 a 2012, as doenças mentais (neuroológicas e psiquiátricas) foram a terceira maior causa de incapacidade na sociedade moderna, após as doenças cardiovasculares e as doenças neoplásicas [1]. Em Portugal, a OMS considerou que no ano de 2011 cerca de 25,6% das doenças que afetaram a população foram do foro neuropsiquiátrico [2].

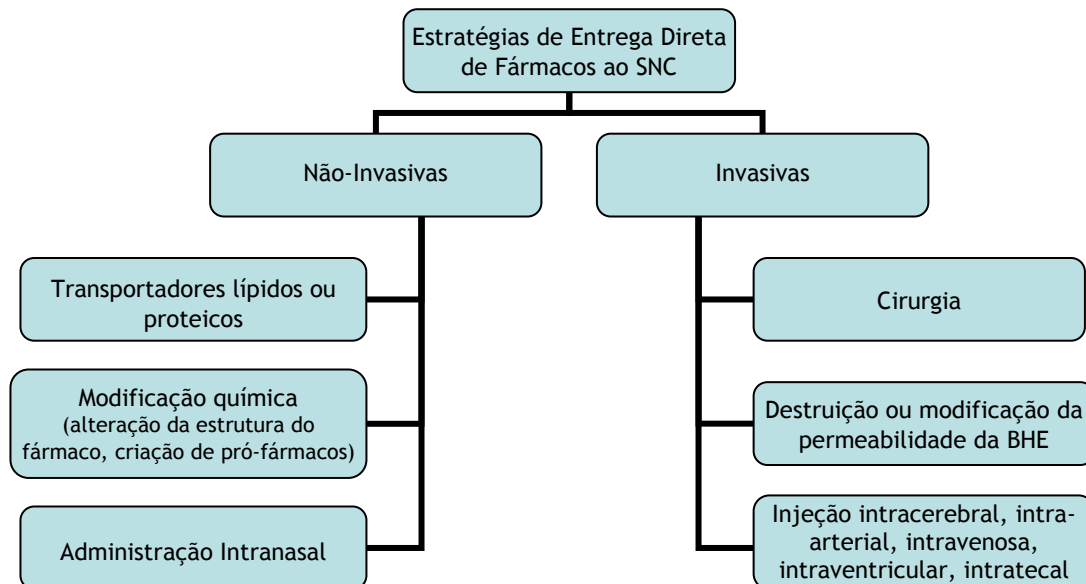
Para a OMS as doenças neuroológicas são as aquelas que atingem o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico, nomeadamente o cérebro, a medula espinhal e os nervos cranianos e periféricos. Podem incluir epilepsia, doenças neurodegenerativas também chamadas de demências (como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson), doenças cerebrovasculares (incluindo o acidente vascular cerebral e as cefaleias), doenças desmielinizantes (como a esclerose múltipla), infeções (meningites e encefalites), traumas e tumores cerebrais [3].

Os transtornos psiquiátricos, por outro lado, são considerados fenómenos patológicos de ordem psicológica, mental ou cognitiva que aparecem normalmente associadas a alterações anormais do modo de pensar, sentir ou comportar. São exemplos a depressão, a bipolaridade, a esquizofrenia e a ansiedade [3].

Apesar dos avanços no tratamento destas patologias, o que se verifica é que as terapêuticas existentes são muito limitadas e direcionadas para o tratamento sintomático, sendo que raramente atrasam a progressão da doença [4, 5]. Normalmente, exigem a entrega de agentes farmacológicos ao cérebro, uma tarefa dificultada pela presença da Barreira Hematoencefálica (BHE). Esta é constituída por uma camada de células endoteliais unidas por junções de coesão (*tight junctions*) que regulam o movimento de substâncias do sangue para o cérebro. As fortes junções de coesão destas células são responsáveis pela permeabilidade seletiva da BHE e, conseqüentemente, pela dificuldade de permeação de um grande número de substâncias através da mesma, como é amplamente referido [6, 7, 8, 9].

O fato da maioria das terapêuticas disponíveis para o tratamento das doenças do SNC serem incapazes de alcançar o cérebro em concentrações terapêuticas eficazes, geraram a necessidade de criar estratégias para o direcionamento e entrega de fármacos no SNC. Algumas dessas estratégias, resumidas na Figura 1, incluem a administração intranasal, o uso de nanopartículas, a modificação de fármacos (criação de pró-fármacos, conjugação com

ligandos ou anticorpos), a administração direta no cérebro (injeção intracerebral) ou a modelação da permeabilidade da BHE [6, 8-10]. Para além da BHE, este tipo de estratégias possibilita ultrapassar outros obstáculos, como o metabolismo de primeira passagem e a distribuição não seletiva de fármacos administrados sistemicamente [6].



*Figura 1. Estratégias de entrega direta de fármacos ao Sistema Nervoso Central (SNC) [adaptado de 6].*

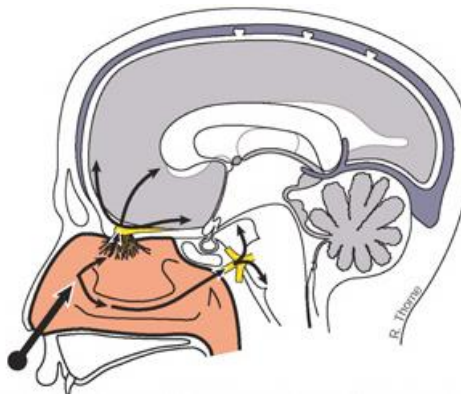
As estratégias mais invasivas maximizam a quantidade do medicamento que atinge o tecido-alvo com uma exposição mínima dos tecidos circundantes. São importantes quando se considera o tratamento de tumores cerebrais, por exemplo, dado a toxicidade dos agentes quimioterapêuticos. Mas tornam-se desvantajosas quando se trata de doenças crónicas, como as doenças neurodegenerativas, que exigem tratamentos a longo prazo. Nas estratégias não invasivas, por outro lado, o objetivo é utilizar mecanismos endógenos para atravessar a BHE [6].

Nesta revisão serão analisadas as estratégias de formulação de nanopartículas desenvolvidas para maximizar a quantidade de fármaco que atinge o cérebro, de forma segura, após administração intranasal. Antes dessa análise, serão apresentados a título introdutório os aspetos que potenciam a escolha da administração intranasal como forma de entrega ao cérebro de fármacos com ação central e o papel dos nanossistemas, nomeadamente dos lipossomas, das micelas, das nanopartículas poliméricas e das nanopartículas lipídicas sólidas, nessa entrega.

## 1.1. Administração intranasal

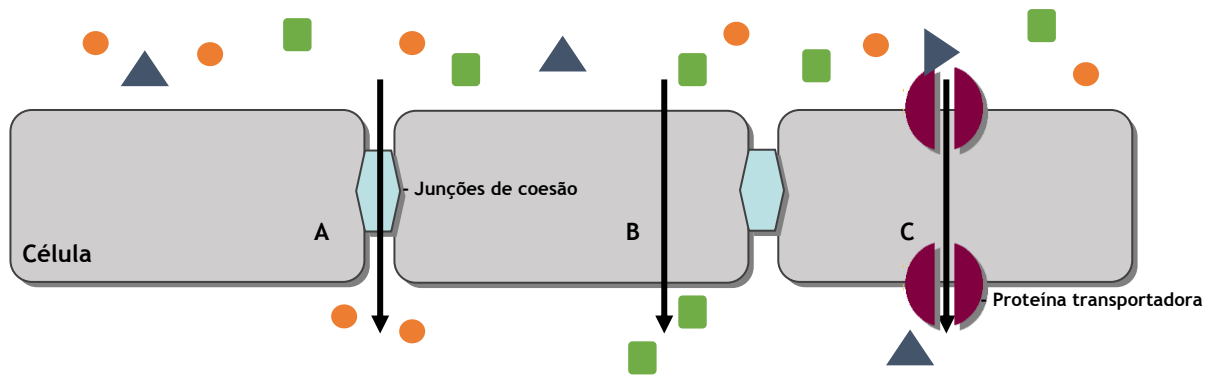
A via nasal, convencionalmente, é utilizada para o tratamento local de doenças, como por exemplo, rinite ou sinusite [11]. Contudo, recentemente, a entrega intranasal de fármacos, com um local de ação distante do local de administração, tem emergido como uma alternativa viável tanto às terapêuticas orais, principalmente quando sistemicamente o fármaco demonstra baixa biodisponibilidade, como às terapêuticas parentéricas, ao proporcionar uma administração não invasiva e prática [10, 11]. A elevada área de superfície da cavidade nasal em relação ao seu volume e a abundante vascularização favorecem a absorção sistêmica dos fármacos administrados por via nasal e, conseqüentemente permitem um início de ação mais rápido. Para além desta vantagem, a administração intranasal também permite minimizar o efeito de primeira passagem hepática, reduzir a dose administrada, diminuir os efeitos secundários e melhorar a adesão do doente à terapêutica [10, 12].

Em relação às terapêuticas com ação central utilizadas no tratamento de doenças neuropsiquiátricas, a administração nasal permite ultrapassar o problema da BHE (impermeável para a maioria das moléculas) fornecendo os fármacos diretamente ao cérebro ao longo dos nervos olfativos e do nervo trigêmeo, que estão em contato direto com o SNC através do bulbo olfativo e do tronco cerebral, respetivamente, Figura 2 [8, 10, 12].



*Figura 2. Entrega direta de fármacos administrados por via nasal ao cérebro através dos nervos sensitivos olfativos e do nervo trigêmeo [13], (reprodução autorizada pelo autor, Dr. Robert Thorne).*

O transporte do fármaco pela camada mucosa e pelos nervos olfativos e trigêmeo até ao cérebro pode ser feito por vários mecanismos. Estes incluem a difusão paracelular (passagem através do espaço intercelular) e a difusão transcelular (através da membrana das células, passivamente ou ativamente), Figura 3 [6, 7, 12]. Normalmente, as substâncias sem carga, de baixo Peso Molecular (PM) ou lipossolúveis, como o oxigénio, o dióxido de carbono e a água, conseguem difundir-se facilmente através das células (via transcelular). Pelo contrário, as moléculas carregadas, hidrossolúveis ou com elevado PM, como os aminoácidos e a glucose, em caso de inexistência de transportadores membranares (transporte mediado), atravessam o epitélio por via paracelular [7, 8, 12].



**Figura 3. Tipos de transporte celular: A. Difusão paracelular. B. Difusão transcelular simples. C. Difusão transcelular mediada por proteínas transportadoras.**

Ao influenciar o transporte pelas células, as propriedades físico-químicas do fármaco, como o PM e a lipofilicidade, e as características da formulação, como a viscosidade, entre outros fatores enumerados na Figura 4 [11, 12], também exercem um grande impacto na velocidade e extensão da absorção intranasal. Como tal, moléculas hidrossolúveis, com carga e/ou com elevado PM tendem a ter menor absorção nasal e, conseqüentemente podem não atingir as concentrações necessárias no SNC, mesmo após administração nasal.

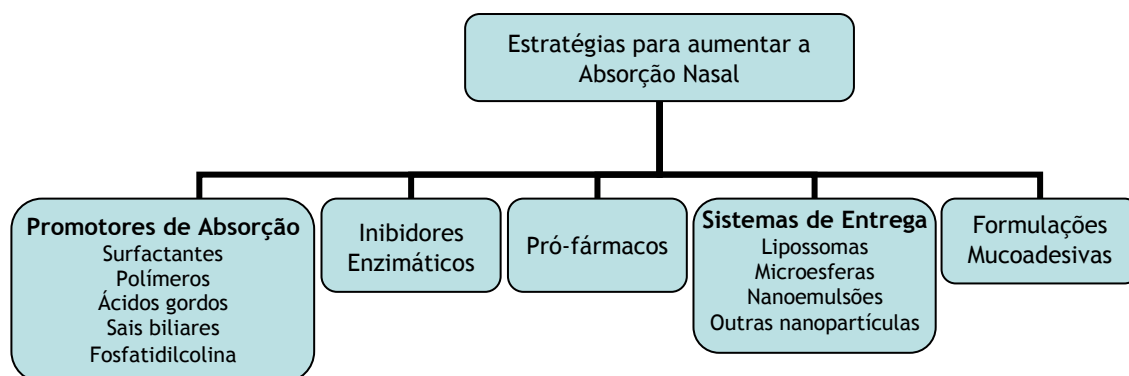
Fatores que afetam a Absorção Intranasal		
<b>Caraterísticas físico-químicas do Fármaco</b>	<b>Propriedades físico-químicas da Formulação</b>	<b>Fatores Fisiológicos da cavidade nasal</b>
Peso Molecular Lipofilicidade Constante de Dissociação Coeficiente de Partição Solubilidade	pH Osmolaridade Viscosidade Forma farmacêutica Excipientes Concentração	Clearance mucociliar Enzimas Irritação da Mucosa Transporte membranar Deposição nasal

**Figura 4. Fatores que afetam a absorção nasal dos fármacos.**

O uso de agentes promotores de absorção (por ex. agentes tensoativos sintéticos, fosfolipídios, ciclodextrinas) permitem aumentar a absorção nasal destes fármacos, ao aumentarem a fluidez da membrana (geralmente, modificando a bicamada fosfolipídica), ao diminuírem a viscosidade da mucosa e ao aumentarem o transporte paracelular ou transcelular [11, 12].

No entanto, além da baixa permeabilidade nasal, existem outros fatores que podem diminuir a absorção nasal, nomeadamente a degradação enzimática na cavidade nasal e a elevada clearance mucociliar, que se traduz numa rápida eliminação do fármaco [11, 12]. Nestes casos, o uso de formulações mucoadesivas (que aumentam o tempo de residência da

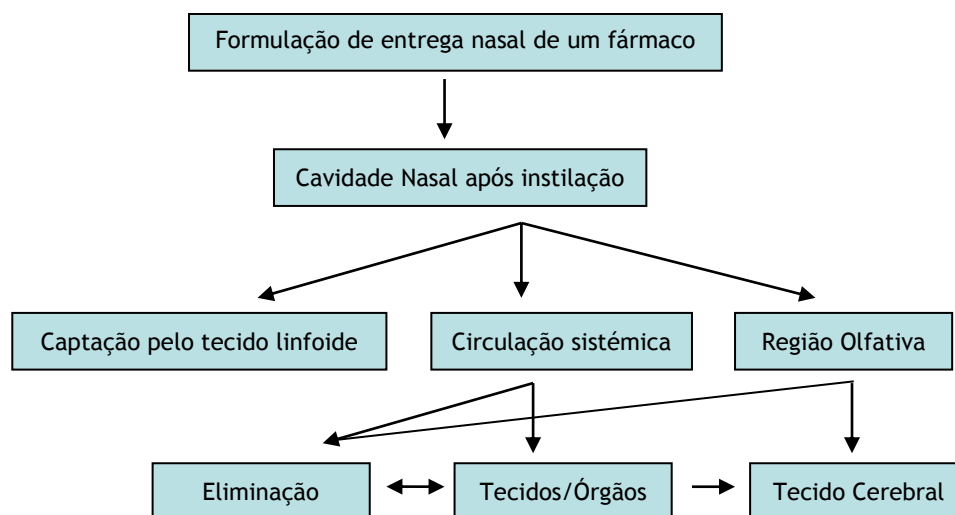
formulação na cavidade nasal), de inibidores enzimáticos e de sistemas de entrega, juntamente com promotores químicos de absorção, Figura 5, permitem contornar estas barreiras [8, 10-12].



*Figura 5. Estratégias para aumentar a absorção nasal [adaptado de 10].*

Tal como referido, o fármaco atinge o cérebro por transporte direto a partir da região olfativa e do tronco cerebral, mas também o pode fazer através da circulação sistémica, tendo que, neste caso, penetrar a BHE. Para conseguir isso, tal como acontece na passagem direta, o fármaco tem que passar as células endoteliais da BHE através de transporte transcelular ou paracelular. Contudo, a forte coesão destas células impede que substâncias que, normalmente, entrariam nos tecidos passando entre as células endoteliais por via paracelular, atravessem a BHE [7, 10]. Para além da permeabilidade seletiva, a BHE também expressa um elevado número de transportadores de efluxo, como a P-glicoproteína, que limitam ainda mais o transporte de substâncias, quer exógenas (fármacos) quer endógenas, até ao cérebro [10]. Mesmo que os fármacos (lipossolúveis e hidrossolúveis) conseguissem atravessar facilmente a BHE, este percurso é muito mais demorado que o neuronal, implicando um início de ação mais lento. Assim, o recurso adicional a sistemas nanométricos que minimizem a circulação sistémica e promovam a entrega direta do fármaco ao cérebro após administração intranasal pode ser um método útil para obter as concentrações desejadas no SNC e de forma mais rápida.

Para além da absorção na região olfativa e da entrada na circulação sistémica, a partir da qual uma parte do fármaco pode atingir o SNC pela BHE e outra parte pode ser eliminada (através de metabolismo e excreção), após instilação nasal, uma pequena quantidade do fármaco pode ainda ser perdida para os tecidos linfóides nasais, tal como esquematizado na Figura 6 [12]. À semelhança do que acontece para a circulação sistémica, os nanossistemas podem minimizar estes desvios ao veicularem o fármaco diretamente ao cérebro.



*Figura 6. As direções seguidas por um fármaco após administração intranasal [adaptado de 12].*

Outro aspeto fundamental no desenvolvimento de preparações nasais é a sua segurança. O contato prolongado de formulações com mucosa nasal pode levar a irritação, danos nas células epiteliais e a um ambiente favorável para o crescimento microbiano, pelo que a toxicidade das preparações deve ser sempre minimizada e devidamente estudada [12].

## 1.2. Nanosistemas de veiculação de fármacos

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar com aplicações nas mais diversas áreas, desde dos setores da energia e eletrónica até a indústria farmacêutica [14]. Esta pode ser definida como a compreensão e o controlo de matéria de dimensões entre 1 e 100 nanómetros (nm), envolvendo, para isso, a utilização de engenharias e tecnologias de escala atómica e molecular [15, 16, 17]. A sua origem remonta a 1959, quando Richard Feynman (vencedor do Prémio Nobel da Física em 1965) descreveu um processo com o qual se podia manipular e controlar átomos e moléculas [15].

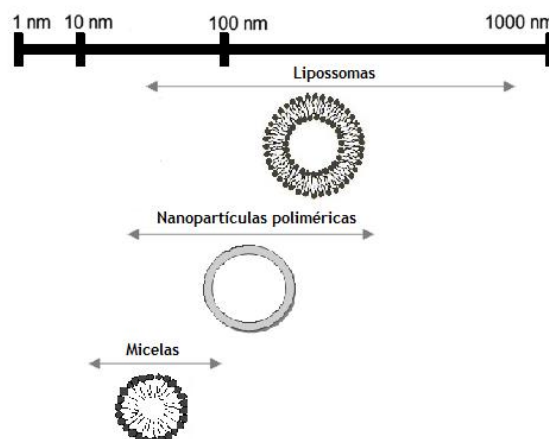
A nanomedicina aplica ferramentas da nanotecnologia na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, assim como no conhecimento e compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos [17]. As três principais aplicações atuais da nanomedicina relacionam-se com a engenharia de tecidos e criação de implantes e próteses, com o diagnóstico ultrarrápido e sensível através de nanossensores e da imagiologia e com o uso de sistemas de transporte e entrega de fármacos. O recurso a nanosistemas para veiculação de fármacos é a área da nanomedicina com maior expressão, contribuindo para o resgate de agentes terapêuticos promissores, descartados pela descoberta de potenciais efeitos adversos ou baixa biodisponibilidade, e para a criação de alternativas mais eficazes de terapêuticas já existentes [14].

A perspetiva promissora no uso de nanotransportadores para entrega intranasal é, dado o seu tamanho, a capacidade de atravessar várias barreiras biológicas e fisiológicas e,

consequentemente, facilitar o transporte rápido dos fármacos através da mucosa nasal até ao cérebro e o fato de promover a libertação controlada do fármaco, isto é, de manter constante os níveis de concentração do fármaco entre limites terapêuticos durante longos períodos de tempo, maximizando a eficácia clínica do fármaco e minimizando os seus efeitos adversos [6, 9, 10, 18]. Além disso, estes sistemas de entrega de fármacos podem proteger os fármacos da degradação, prolongar o tempo de retenção na mucosa, superando o problema da *clearance* mucociliar, promover a abertura das junções das células epiteliais, favorecendo a permeação por difusão paracelular, e inibir as proteínas de efluxo [10]. Como resultado, podem aumentar a absorção nasal do fármaco e a sua concentração no cérebro, possibilitando a administração de doses mais baixas e a redução dos efeitos adversos do fármaco e do número de administrações [10, 17].

Embora estas vantagens sejam significativas, existem também alguns inconvenientes que não podem ser ignorados, como por exemplo, a possível toxicidade, a ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados e o elevado custo de obtenção de nanossistemas comparando com as formulações farmacêuticas convencionais [19].

A interação do fármaco com o material de suporte é um dos principais fatores de preocupação na escolha do nanossistema de encapsulação, uma vez que irá afetar a libertação do fármaco e, consequentemente a sua eficácia clínica. As propriedades que influenciam essa interação e, consequentemente, o perfil de libertação do fármaco são: a estabilidade e tamanho do sistema e a quantidade de fármaco. Nanotransportadores instáveis causam uma libertação rápida do fármaco e baixas quantidades de fármaco criam a necessidade de um maior número de administrações. Por sua vez, o tamanho dos sistemas de entrega (representado na Figura 7) influencia significativamente a *clearance* nasal, sendo que para nanopartículas maiores a eliminação nasal é mais rápida [18].

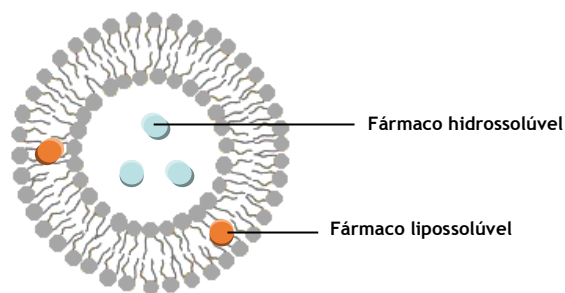


**Figura 7.** Representação dos sistemas de entrega de fármacos [adaptado de 18].

Diferentes tipos de sistemas coloidais de veiculação de fármacos têm sido extensivamente estudados no tratamento de doenças do SNC, nomeadamente as nanopartículas, os lipossomas, as micelas, as nanossuspensões, as nanoemulsões e os dendrímeros [9, 20]. De seguida introduzo os sistemas de entrega utilizados nos estudos revistos, nomeadamente, os lipossomas, as nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas e as micelas.

### 1.2.1. Lipossomas

São pequenas vesículas esféricas artificiais formadas por bicamadas concêntricas lipídicas (por ex.: de colesterol e fosfatidilcolina), Figura 8, e que se formam espontaneamente em meio aquoso [11, 18, 19]. Os lipossomas têm sido usados como sistemas de transporte e libertação de fármacos para vários tipos de administração (oral, intravenosa, oftálmica, pulmonar ou dérmica) [11]. O que se deve à sua flexibilidade estrutural (fluidez da bicamada lipídica), tamanho, composição (biocompatível), à fácil interação com membranas celulares e à capacidade, devido à sua natureza anfipática (presença de uma região apolar e de uma região polar), de incorporar compostos tanto hidrossolúveis (na fase aquosa interna) como lipossolúveis (na membrana lipídica) [11, 18, 19].

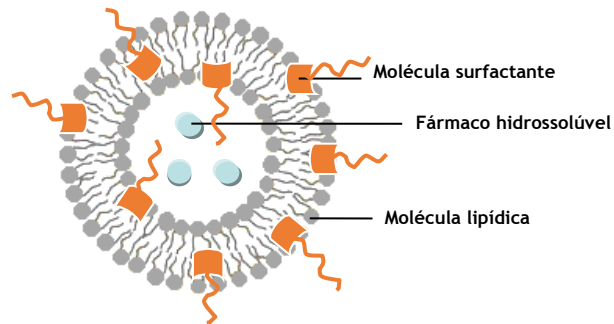


*Figura 8. Representação de um lipossoma formado por uma bicamada lipídica.*

O reconhecimento e eliminação dos lipossomas pelo sistema imunitário, a interação com as apolipoproteínas, a baixa eficiência de encapsulação e a capacidade controlar a libertação do fármaco podem tornar estes sistemas de veiculação desvantajosos [11]. A modificação da sua superfície com polímeros (ex.: polietilenoglicol) pode ajudar a contornar estes problemas ao aumentar a sua estabilidade e o tempo de permanência no organismo e a ligação a anticorpos pode promover o direcionamento para o local de ação alvo [9].

Os lipossomas podem ser classificados de acordo com o número de camadas lipídicas em unilamelares ou multi-lamelares. Os primeiros compreendem apenas uma bicamada lipídica a delimitar um núcleo aquoso, e são utilizados maioritariamente para a encapsulação de fármacos hidrossolúveis. Já as vesículas multi-lamelares são constituídas por várias bicamadas lipídicas concêntricas, cujo elevado teor lipídico permite que estas retenham passivamente fármacos lipídicos [18].

Quando à vesícula do lipossoma (normalmente anfipática) se combina um composto (como um tensoativo normalmente usado para estabilizar emulsões) que, a determinada concentração, destabilize a bicamada lipídica, o sistema, a que se dá o nome de *transfersome*, deixa de ser rígido e adquire flexibilidade. Ao ser flexível, consegue facilmente se deformar e permear barreiras biológicas por entre as células e, conseqüentemente transportar o fármaco até ao local de ação (SNC) [21, 22].

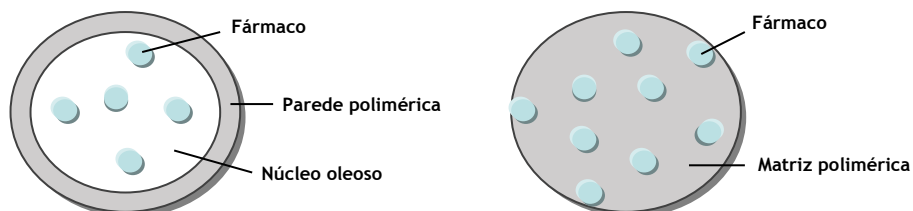


**Figura 9.** Representação de um transfersome.

Os *cubosomes* são outro tipo de nanopartículas aparentadas, formadas por fosfolípidos e surfactantes poliméricos e que originando estruturas cúbicas que incluem duas regiões distintas de água, separadas por uma bicamada de surfactante. Como resultado, este tipo de estrutura pode ser usada para formar dispersões de partículas coloidais termodinamicamente estáveis por mais tempo [23].

### 1.2.2. Nanopartículas poliméricas (sólidas)

A designação de “nanopartículas poliméricas” aplica-se mais frequentemente a partículas coloidais sólidas, desenvolvidas na década de 90. Podem ser divididas em nanoesferas ou nanocápsulas, que dependendo do método de preparação, podem ter diferentes propriedades e características de libertação do agente terapêutico encapsulado. As nanocápsulas são vesículas onde o fármaco está rodeado por uma membrana polimérica, enquanto que as nanoesferas são sistemas nos quais o fármaco é fisicamente e uniformemente disperso numa matriz polimérica, Figura 10 [11, 24].

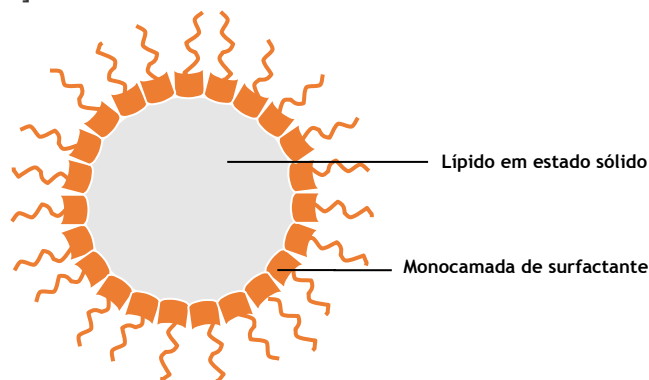


**Figura 10.** Representação das nanocápsulas (primeira imagem) e das nanoesferas (segunda imagem).

Os polímeros utilizados para a formação de nanopartículas incluem polímeros sintéticos, tais como o polietilenoglicol, o ácido poliláctico e o carbopol ou polímeros naturais, tais como albumina, gelatina, alginato, colagénio e quitosano [10, 11]. Normalmente, são utilizados para aumentar o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal, promover a absorção paracelular de moléculas mais hidrossolúveis e reduzir a eliminação mucociliar. A maioria destes polímeros, geralmente, não são absorvidos e são excipientes seguros, sem toxicidade sistêmica ou nasal [10]. Ao modular as características do polímero, pode-se controlar a libertação do agente terapêutico a partir das nanopartículas e, conseqüentemente, otimizar a eficácia terapêutica [11].

### 1.2.3. Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas são partículas coloidais formadas por um lípido sólido, um surfactante/tensioativo, que estabiliza a emulsão (mistura entre dois líquidos imiscíveis) e água. Formam-se por emulsificação a uma temperatura onde os lípidos, sólidos à temperatura ambiente, estão liquefeitos, seguida da redução de temperatura, com precipitação das partículas. Este tipo de sistema é muito parecido com as nanoemulsões, diferindo no estado físico do líquido, Figura 11 [20].



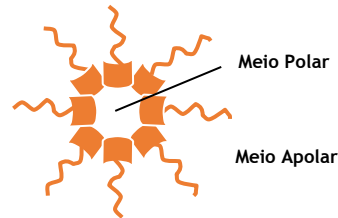
*Figura 11. Representação das nanopartículas lipídicas sólidas.*

Os lípidos podem incluir triglicéridos, ácidos gordos, fosfolípidos e ceras. Já os agentes emulsionantes podem incluir poloxameros, polisorbatos, polietilenoglicol, lecitina e ácidos biliares como o desoxicolato de sódio [20, 24]. Sendo uma estrutura lipídica é usada para veicular fármacos lipossolúveis.

### 1.2.4. Micelas e micelas poliméricas

São estruturas simples, normalmente agregados globulares formados por moléculas anfipáticas (com atividade tensioativa, designadas de surfactantes ou agentes tensioativos). A distinção entre “micelas” e “micelas poliméricas” está em se atribuir (geralmente) a designação “micela polimérica” às compostas por surfactantes do tipo copolímeros em bloco. Estes blocos de copolímeros hidrofílicos e hidrofóbicos rodeiam o fármaco lipossolúvel encapsulado [25, 26].

A formação das micelas poliméricas apenas ocorre quando a concentração do copolímero ultrapassa a Concentração Micelar Crítica (CMC), que corresponde à concentração mínima a partir da qual os grupos hidrofóbicos do surfactante se começam a associar de modo a minimizar o contacto desfavorável com as moléculas de água [25-27].



*Figura 12. Representação de uma micela.*

Os tensoativos utilizados determinam as propriedades das micelas (PM, estabilidade, perfil de libertação do fármaco) e incluem os poloxameros, o polietilenoglicol e o ácido poliláctico [25, 26].

## 2. Objetivo

A administração intranasal de nanosistemas de libertação de fármacos com ação central no tratamento de doenças do SNC, como a doença de Alzheimer, epilepsia ou depressão, tem sido fortemente investigada e tem demonstrado vantagens significativas em comparação com as vias de administração convencionais (oral e parentérica).

Adicionalmente, decorre no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sob a orientação científica dos Professores Doutores Adriana Santos e Gilberto Alves, um projeto de investigação que prevê o desenvolvimento de nanosistemas para a entrega por via nasal de fenitoína e fosfenitoína (pró-fármaco da fenitoína, de baixo PM e mais solúvel em soluções aquosas que o composto original).

Nesse seguimento, o objetivo deste trabalho é realizar uma análise das estratégias de formulação, dos dados de farmacocinética e segurança pré-clínicos de um subgrupo de nanosistemas (lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, e micelas poliméricas)<sup>1</sup>. Desta análise procurar-se-á perceber quais as melhores opções e/ou fatores a considerar para potenciar a entrega eficaz e segura de agentes terapêuticos de baixo PM, que possam futuramente ser tidos em conta no desenvolvimento de nanosistemas de entrega da fenitoína e fosfenitoína por instilação nasal.

---

<sup>1</sup> No conjunto dos nanosistemas/nanopartículas repostados na administração nasal foram propositadamente deixadas de fora as nanoemulsões e microemulsões, que foram o foco do trabalho de outro aluno, também sob orientação da Professora Adriana Santos.

## 3. Métodos

### 3.1. Pesquisa de Artigos Científicos

Este trabalho foi efetuado, corrigindo, estendendo e aprofundando, uma parte dos dados recolhidos na revisão de Kozlovskaya, *et al.* [28], que faz uma análise dos dados reportados na literatura contemplando a avaliação quantitativa da entrega de fármacos ao SNC a partir de formulações nasais. Além de ser terem adicionados novas fontes, aprofundou-se a análise relativa à composição das formulações usadas e a sua toxicidade.

Da revisão supracitada, foram usados os resultados relativos a formulações dos nanosistemas de interesse contendo fármacos de baixo PM, num total de 13 artigos. Para abranger os artigos científicos publicados depois da revisão ou inadvertidamente excluídos da mesma, realizou-se uma pesquisa na base de dados da *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), utilizando as seguintes palavras-chave: “(nasal OR intranasal) AND (nanoparticle OR liposome OR nanocarrier OR micelles) AND (“brain delivery” OR “drug delivery system”) NOT (vaccine OR “protein delivery” OR nanoemulsion OR microemulsion OR nanosuspensions OR transgenes)” (total de 82 artigos). Destes, após leitura do *abstract* e do texto integral, foram excluídos os artigos que não apresentavam dados *in vivo*, os que não reportaram dados farmacocinéticos do fármaco suficientes para inferir acerca da sua eficácia após administração parentérica e nasal ou os que se referiam à entrega de fármacos com elevado PM (por ex.: péptidos). Num total, foram incluídos 5 artigos, para além dos 13 já referidos anteriormente.

### 3.2. Análise dos Artigos Científicos selecionados

#### 3.2.1. Índices que quantificam a entrega do fármaco ao cérebro

Dos inúmeros índices que descrevem a extensão da entrega do fármaco no cérebro, os mais utilizados na literatura científica são a percentagem de fármaco que atinge de forma eficaz o cérebro (*drug targeting efficiency percentage, %DTE*) e a percentagem de fármaco transportado de forma direta da cavidade nasal ao cérebro (*nose-to-brain direct transport percentage, %DTP*).

A percentagem de fármaco que atinge de forma eficaz o cérebro após a administração intranasal comparativamente à administração sistémica é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\%DTE = \frac{(AUC_{\text{cérebro}}/AUC_{\text{plasma}})_{\text{in}}}{(AUC_{\text{cérebro}}/AUC_{\text{plasma}})_{\text{iv}}} \times 100$$

onde,  $AUC_{\text{cérebro}}$  é a área sob a curva da concentração *versus* tempo do fármaco no cérebro,  $AUC_{\text{plasma}}$  é a área sob a curva da concentração *versus* tempo do composto na circulação

sistêmica, “in” significa via intranasal e “iv” significa via intravenosa (ou outra via parentérica). Valores de %DTE entre ]0-100%[ indicam entregas de fármaco no cérebro mais eficiente via iv, e superiores a 100% (até +∞) via in.

Por sua vez, a percentagem de fármaco transportado de forma direta da cavidade nasal ao cérebro via nervos olfativos e trigêmeo em relação a todas as vias de entrega (via direta e via BHE), é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$%DTP = \frac{B_{in}}{B_{in} + B_X} \times 100$$

onde,  $B_{in}$  é a  $AUC_{cérebro}$  ao longo do tempo após a administração intranasal e  $B_X$  é a fração da  $AUC_{cérebro}$  devida à contribuição da circulação sistêmica através da BHE após administração intranasal, sendo calculada:

$$B_X = \frac{B_{iv}}{P_{iv}} \times P_{in}$$

onde,  $P_{iv}$  é a  $AUC_{plasma}$  ao longo do tempo após administração intravenosa e  $P_{in}$  é a  $AUC_{plasma}$  ao longo do tempo após a administração intranasal. O valor de %DTP pode variar entre -∞ e 100%, os valores abaixo de zero indicam que a entrega do fármaco ao cérebro foi maior após administração sistêmica em comparação com a administração nasal, ou seja, indicam a ineficácia da entrega direta do fármaco ao cérebro.

Os valores de %DTE e %DTP obtidos para cada formulação identificada foram calculados tendo em conta as fórmulas anteriores, a não ser nos casos onde os próprios autores já o tinham feito (sendo apenas foram retirados do artigo em causa). Quando os parâmetros necessários para o seu cálculo (valores de  $AUC$  no sangue e no cérebro após administração nasal ou parentérica) não estavam disponíveis no artigo, os valores assumidos foram os indicados na revisão de Kozlovskaya, *et al.* [28]).

### 3.2.2. Avaliação da solubilidade e permeabilidade dos fármacos

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) permite dividir as substâncias em 4 grupos diferentes, de acordo com a solubilidade e permeabilidade da mesma [30]:

<p><b>Classe I</b> Elevada Solubilidade Elevada Permeabilidade</p>	<p><b>Classe II</b> Baixa Solubilidade Elevada Permeabilidade</p>
<p><b>Classe III</b> Elevada Solubilidade Baixa Permeabilidade</p>	<p><b>Classe IV</b> Baixa Solubilidade Baixa Permeabilidade</p>

Figura 13. Classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

Segundo o SCB, um fármaco é altamente solúvel quando a dose máxima administrada oralmente é solúvel em 250 ml ou menos de meio aquoso com pH entre 1,2 - 6,8 e a uma temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Caso contrário, a substância é considerada pouco solúvel. Um fármaco é considerado altamente permeável, se a extensão de absorção intestinal é 90% ou superior. Caso contrário, a substância é considerada pouco permeável. Por fim, um produto dissolve-se rapidamente se 85% ou mais da quantidade rotulada do fármaco se dissolve em 30 min., num aparelho de pás a 75 rpm ou num aparelho de cesto a 100 rpm, num volume de 900 ml ou menos, em cada um dos seguintes meios: tampão de pH 1,2, tampão de pH 4,5 e tampão de pH 6,8. Caso contrário, o produto tem uma dissolução lenta [29-31].

Para cada um dos fármacos investigados foi feito o levantamento da respectiva classe SCB, utilizando os dados reunidos no artigo de Benet, *et al.* [32].

### **3.2.3. Carga superficial das partículas**

O potencial zeta é definido por Zhang, *et al.* [33] como o potencial eletrostático existente no plano de cisalhamento de uma partícula e que depende da carga da sua superfície e do meio onde se encontra. Pode ser visto, por isso, como uma medida da magnitude da repulsão ou da atração eletrostática ou das cargas entre partículas e, conseqüentemente como um indicador útil da estabilidade dos sistemas coloidais [33].

O potencial Zeta ao tomar valores elevados, quer negativos ou positivos, indica que a dispersão coloidal é estável, uma vez que a repulsão entre partículas evita a ocorrência de fenómenos de agregação [34]. O valor do potencial zeta das formulações analisadas foi retirado dos respectivos artigos científicos.

## **3.3. Resumo dos dados quantitativos e qualitativos**

Os principais resultados da análise das publicações selecionadas foram resumidos na Tabela 1. Os parâmetros analisados incluíram informações sobre as tendências de publicação no campo da entrega intranasal de fármacos ao cérebro e sobre as propriedades dos fármacos e das formulações investigadas. Os índices %DTE e %DTP sempre que conseguidos para cada fármaco nos diferentes sistemas de entrega também se encontram na Tabela 1, bem como a respectiva classificação SCB.

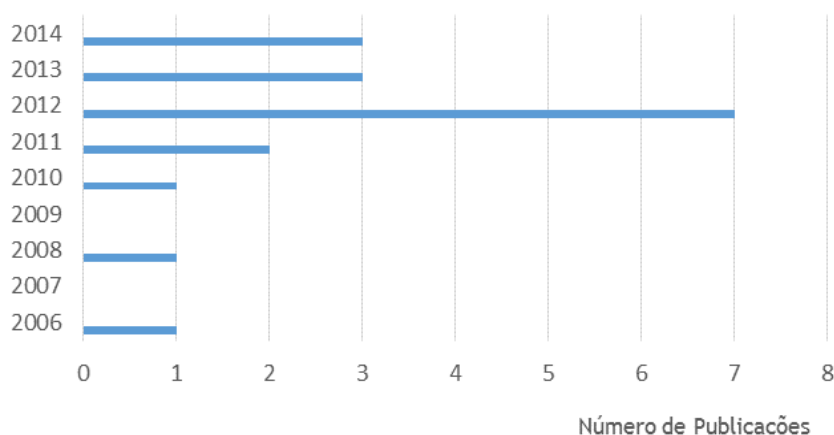
## **4. Resultados e Discussão**

### **4.1. Análise global dos resultados**

A pesquisa na base de dados da *PubMed* identificou 82 publicações relativos à administração nasal dos nanossistemas de interesse, dos quais apenas 18 cumpriam os critérios definidos (cerca de 1/5). É possível que existam publicações relevantes que não foram reconhecidas pelo método de pesquisa utilizado, até mesmo porque nem todas as revistas científicas estão

indexadas na base de dados da *PubMed* e nem todas as publicações estão acessíveis na íntegra. Contudo, considero que o método utilizado cobriu a maior parte dos estudos disponíveis, permitindo responder ao objetivo delineado.

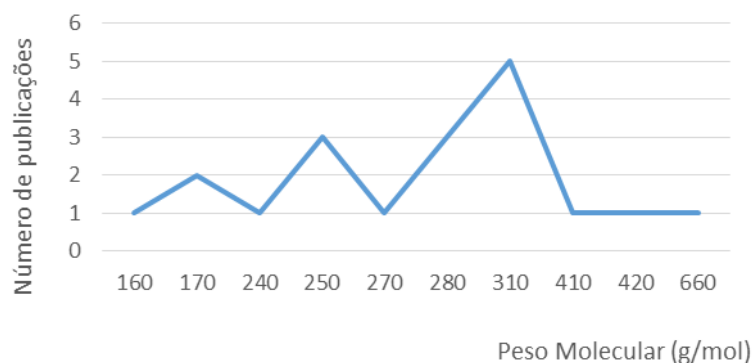
Outro aspeto relevante é que a maioria dos estudos nesta área não possui dados quantitativos que demonstrem efetivamente a entrega do fármaco ao cérebro através das formulações, e que possam ser usados, por exemplo para o cálculo dos índices referidos no ponto 3.2.1. Este tipo de dados tornam-se importantes na medida que na sequência da administração intranasal, o fármaco pode atingir o cérebro através de diferentes vias e a eficácia dos percursos individuais pode variar, em função das propriedades do fármaco e da formulação.



**Figura 14.** Número de publicações nos últimos anos referentes à entrega intranasal ao cérebro de fármacos de baixo peso molecular, veiculados em nanossistemas.

As doenças neurodegenerativas, que incluem a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, foram as doenças do SNC identificadas com mais frequência, seguidas das doenças psiquiátricas, onde a esquizofrenia tem um lugar de destaque. Apesar da amostra ser pouco significativa, pode-se afirmar que a tendência é para um aumento do número de publicações nesta área, Figura 14, tal como já tinha sido demonstrado na revisão de Kozlovskaya, *et al.* [28].

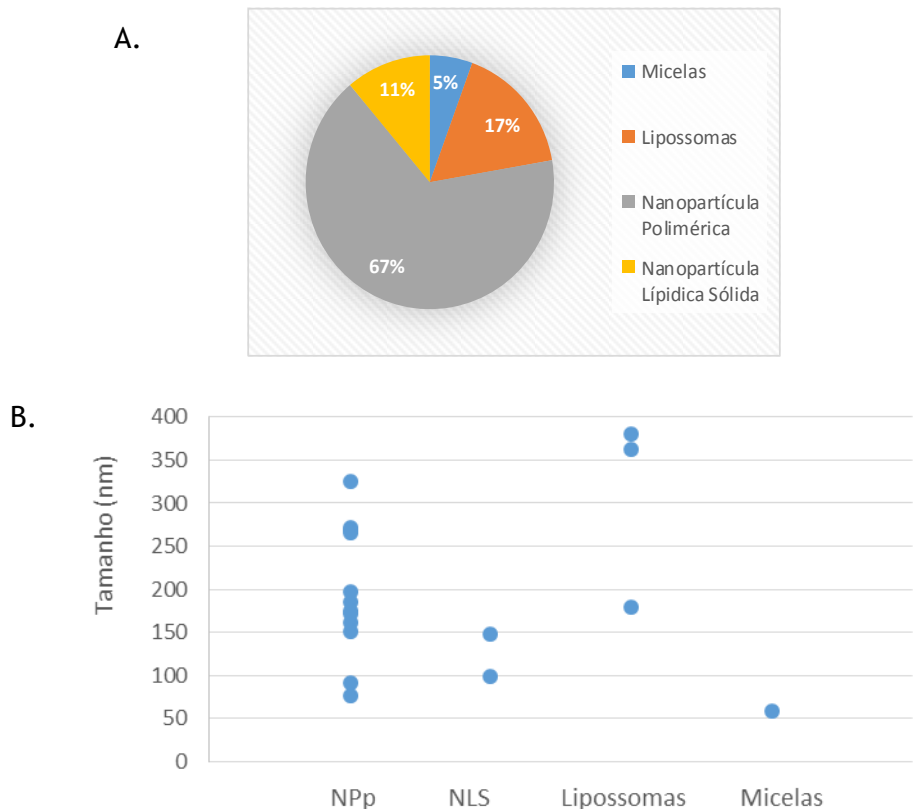
Nestes estudos, figuraram fármacos com propriedades físico-químicas distintas. Em consequência dos critérios de pesquisa definidos, todos os fármacos identificados são moléculas pequenas, sendo que os valores de massa variam entre 164 e 655 g/mol (Figura 15). A média foi de 296 g/mol o que vai de encontro com massa molar do fármaco alvo, a fenitoína (252 g/mol), e inclui a massa molar do sal sódico da fosfentoína (405 g/mol). De acordo com o referido na parte introdutória, para moléculas com baixo PM, o transporte membranar encontra-se favorecido. Contudo a permeação pelas membranas não depende apenas do tamanho da molécula, outras propriedades, como a solubilidade, tem de ser tidas em conta.



**Figura 15.** Dispersão dos valores da massa molar dos fármacos incluídos neste estudo.

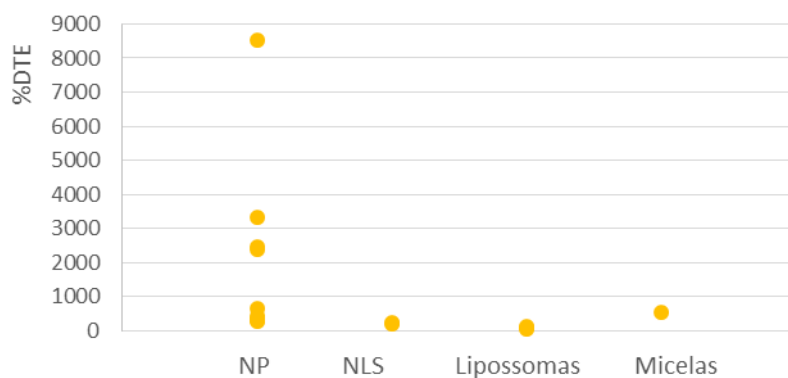
A maioria dos compostos identificados pertence à classe I da classificação Biofarmacêutica (7 dos 14 fármacos estudados), o que indica que são fármacos solúveis em meio aquoso na dose máxima administrada e com elevada permeabilidade gastrointestinal. Quando as moléculas são facilmente absorvidas, o recurso a nano-formulações na administração nasal apenas se justifica para promover o direcionamento dos fármacos ao cérebro pelos nervos trigêmeo e olfativos ou para contornar o problema da degradação e da elevada clearance nasal. Pelo contrário, os fármacos que pertencem à classe II (5 dos 15 fármacos estudados) têm baixa solubilidade aquosa, apresentando problemas de dissolução. A sua absorção nasal (que depende dos processos de dissolução e permeação) pode ser aumentada com o recurso aos nanossistemas, na medida que estes permitem aumentar a dose administrada de fármaco e, comparativamente a suspensões, aumentar a área superficial de libertação do fármaco. A concentração no meio e a área superficial são dois parâmetros que influenciam a velocidade de dissolução (equação de Noyes-Whitney), aumentando-a. No caso específico da Didanosina, único fármaco neste estudo da classe III, a baixa permeabilidade limita a sua absorção. A estratégia neste caso, passa por aumentar a passagem pela membrana tendo em conta o mecanismo de transporte do fármaco (difusão transcelular, paracelular, ou transporte mediado), tarefa que os nanossistemas também podem desempenhar como referido no ponto 1.2. [35, 36].

Como se pode verificar pela Figura 16, os nanossistemas mais estudados na área da entrega cerebral após instilação nasal são as nanopartículas poliméricas, o que pode ser compreensível, dado a facilidade de ajustar as propriedades físico-químicas das nanopartículas de acordo com a composição dos polímeros constituintes. Na mesma figura ainda é possível verificar que as micelas e algumas das nanopartículas poliméricas foram as nano-formulações que conseguiram formar partículas mais pequenas, havendo, contudo uma grande dispersão dos valores para as nanopartículas poliméricas. Estes resultados já seriam esperados tendo em conta o que se conhece à partida deste tipos de nanossistemas e o seu tamanho relativo, representado na Figura 7.



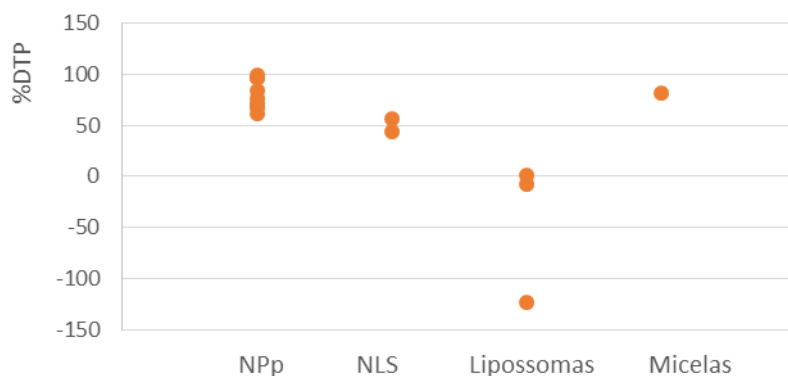
**Figura 16. Propriedades das formulações usadas na entrega intranasal das publicações identificadas. A. Tipo de formulações estudadas. B. Tamanho das partículas (Npp: nanopartículas; NLS: nanopartículas lipídicas sólidas).**

Para além de aumentarem o processo de absorção, ao aumentarem a permeação membranar e a dissolução dos fármacos, os nanossistemas também aumentam a sua biodisponibilidade no local de ação, por promoverem a sua entrega direta ao cérebro. A eficácia no direcionamento para o cérebro dos compostos estudados pode ser dada pelos índices *%DTE* e *%DTP*, como já referido anteriormente. Na figura 17, o valor de *%DTE* está agrupado de acordo com o tipo de nanossistema. Pode-se observar que a *%DTE* é drasticamente diferente entre os vários tipos de nano-formulações. Para a generalidade dos nanossistemas, o valor *%DTE* foi superior a 100%, indicando uma entrega eficaz do fármaco encapsulado ao cérebro por via nasal, em comparação com a administração sistémica. Este foi significativamente maior para as nanopartículas poliméricas, contudo tem de se ter em conta que a amostra (número de artigos) é reduzida e que a maioria dos estudos recorreu a este tipo de nanossistema como forma de veiculação do fármaco ao cérebro.



**Figura 17.** Valores de %DTE para cada tipo de nanossistema estudado (NPp: nanopartícula polimérica; NLS: nanopartícula lipídica sólida).

À semelhança do índice anterior, a %DTP também é variável. A maioria dos nanossistemas conseguiu um valor de %DTP positivo, o que indica que o transporte do fármaco desde da cavidade nasal ao cérebro é feito de forma direta sem a passagem pela circulação sistémica. Contudo é de realçar que nos 2 dos 3 estudos que utilizaram lipossomas como sistema de entrega (um referente à entrega da rivastigmina e outro à da olanzepina), estes valores foram negativos, o que significa que a entrega ao cérebro foi mais eficaz por via sistémica (através da BHE), Figura 18.



**Figura 18.** Valores de %DTP para cada tipo de nanossistema estudado (NPp: nanopartícula polimérica; NLS: nanopartícula lipídica sólida).

É ainda de referir que em 2 dos estudos identificados (de Seju, *et al.* [37] e de Al-Ghananeem, *et al.* [38]) os dados quantitativos disponíveis da entrega por via nasal de fármacos veiculados por nanossistemas ao cérebro não permitiram determinar quer a %DTE quer a %DTP. Nestes dois casos a análise passará pela interpretação da razão entre a concentração do fármaco no cérebro e no plasma. Quando o rácio é maior que 1, a concentração do fármaco no cérebro é maior que a do plasma. Contudo, a entrega direta ao cérebro não pode ser determinada.

Tabela 1. Informação geral recolhida na análise das publicações identificadas.

Patologia	Fármaco			Nanossistema				Eficácia		Ref.
	DCI <sup>1</sup>	SCB <sup>2</sup>	Massa Molar (g/mol)	Tipo	Tamanho médio (nm)	Composição	Potencial Zeta	%DTE <sup>3</sup>	%DTP <sup>4</sup>	
Alzheimer	Rivastigmina	I	250	Lipossoma	179	Colesterol, Fosfatidilcolina de ovo, e o conjugado diestearoilfosfatidiletanolamina-polietilenoglicol2000-peptídeo	-9	26*	-124*	[39]
	Estradiol	I	272	Nanopartícula polimérica	185	Quitosano reticulado com Politrifosfato	+38	355**	72**	[40]
					269		+25	320**	68**	[41]
					172		+30	3318**	97**	[42]
Timoquinona		164								
Parkinson	Bromocriptina	I	655	Nanopartícula polimérica	161	Quitosano reticulado com Politrifosfato	+40	633**	84**	[43]
	Rasagilina		171		151	Glutamato de quitosano reticulado com Politrifosfato	+32	313***	69***	[44]
Esquizofrenia	Olanzapina	II	312	Lipossoma deformável ( <i>cubosomes</i> )	363	Fosfatidilcolina e <i>poloxamer</i> <sup>5</sup> 188	não reportado	100**	1**	[45]
				Lipossoma deformável ( <i>transfersome</i> )	380	Fosfatidilcolina e <i>Span</i> <sup>6</sup> 60		92***	-8***	[46]
				Micela polimérica	59	<i>Pluronic</i> <sup>7</sup> L-121 e <i>Pluronic</i> <sup>8</sup> P-123		520***	81***	[47]
				Nanopartícula polimérica	91	Copolímero de ácido poliláctico e ácido glicólico, e <i>Poloxamer</i> 407		outros, ver texto		[37]
	Risperidona	II	411	Nanopartícula lipídica sólida	148	<i>Compritol</i> <sup>8</sup> 888 e <i>Pluronic</i> <sup>8</sup> F-127	-25	178***	44***	[48]
Depressão	Venlafaxina	I	277	Nanopartícula polimérica	174	Quitosano reticulado com alginato de sódio	+37	426**	77**	[49]
Ansiedade	Alprazolam	I	309	Nanopartícula lipídica sólida	99	Monoestereato de Glicerilo com <i>Tween</i> <sup>9</sup> 80 e <i>Pluronic</i> <sup>8</sup> F-68	-11	225**	56**	[50]
Hemorragia Cerebral	Nimodipina	II	418	Nanopartícula polimérica	77	Copolímero de metoxi-polietilenoglicol e Ácido poliláctico	-11	2372*	96*	[51]
Dor	Ciclobenzaprina	I	275	Nanopartícula polimérica	272	Quitosano tiolado reticulado com alginato de sódio e desoxicolato de sódio	+21	2471**	96**	[52]
	Tizanidina	II	254		265		+15	8523**	99**	[53]
Epilepsia	Diazepam	I	284	Nanopartícula polimérica	197	Copolímero de ácido poliláctico tiolado e <i>Poloxamer</i> 407	-30	258**	61**	[54]
Infeções	Didanosina	III	236	Nanopartícula polimérica	326	Quitosano reticulado com Politrifosfato	não reportado	outros, ver texto		[38]

<sup>1</sup>DCI: Denominação Comum Internacional; <sup>2</sup>SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica; <sup>3</sup>%DTE: percentagem de fármaco que atinge de forma eficaz o cérebro após a administração intranasal; <sup>4</sup>%DTP: percentagem de fármaco transportado de forma direta da cavidade nasal ao cérebro; <sup>5</sup>*Poloxamer* - copolímeros não iónicos constituídos por uma cadeia hidrofóbica de polioxipropileno e duas cadeias hidrofílicas de polioxietileno; <sup>6</sup>*Span* - polisorbato de ésteres de sorbitano com propriedades tensoativas; <sup>7</sup>*Pluronic* - sinónimo de *poloxamero*; <sup>8</sup>*Compritol* - éster de glicerol; <sup>9</sup>*Tween* - polisorbato derivados dos ésteres do sorbitano.

\* Valores retirados da revisão de Kozlovskaya *et al.*[28]; \*\* Valores retirados do artigo original; \*\*\* Valores calculados usando as fórmulas referidas no ponto 3.2.1

## 4.2. Análise das formulações usadas tendo em conta o tipo de nanossistema

De seguida segue-se a análise da composição de cada nanossistema e a sua relação com a entrega direta do fármaco ao cérebro.

### 4.2.1. Lipossomas

O uso de lipossomas ou nanossistemas aparentados (com base em fosfolípidos, mas adicionadas de agentes tensoativos não poliméricos - conhecidos como *transferossomas* - ou agentes tensoativos poliméricos - *cubossomas*) para entrega de fármacos ao SNC apenas se verificou em 3 estudos dos 15 identificados.

No estudo de Yang, *et al.* [39], a rivastigmina (fármaco hidrossolúvel) foi transportada por lipossomas formados por fosfatidilcolina e colesterol, aos quais foram adicionados fosfolípidos conjugados com o polietilenoglicol (PEG) e um péptido promotor da permeação celular (Gly-Leu-Pro-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg), na forma de 1,2-diestearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[amino-(polietilenoglicol)2000]-petídeo. O revestimento do lipossoma com PEG, um composto hidrossolúvel, reduz as forças atrativas entre os lipossomas e aumenta as de repulsão, evitando a agregação dos mesmos. Por sua vez, o péptido promotor da permeação celular, tal como o nome indica, aumenta a penetração celular do fármaco, ao promover o processo de endocitose celular.

Tal como se pode verificar pelo valor negativo da %DTP (Tabela 1), a entrega do fármaco ao cérebro ocorreu essencialmente através da circulação sanguínea e da passagem pela BHE. Tanto a formulação nasal como a parentérica da rivastigmina atingiram o cérebro pela circulação sanguínea. Em comparação, a rivastigmina veiculada no lipossoma atingiu valores mais baixos no cérebro do que a rivastigmina administrada em solução via iv (valor de %DTE inferior a 100), contrariando o que seria esperado. Apesar dos autores referirem que as concentrações de fármaco foram maiores no cérebro após administração nasal, proporcionalmente, foram ainda maiores no plasma comparando com a própria administração iv, o que é difícil de entender, e não foi devidamente justificado pelos autores. No entanto se comparamos dentro da administração nasal a veiculação do fármaco no lipossoma e em solução, a concentração de rivastigmina cerebral é mais elevada após administração nasal da solução de rivastigmina, fato que os autores justificam pela presença nesta formulação de *Poloxamero 188* (um promotor de permeação).

No estudo de Salama *et al.* [45], a olanzapina (fármaco lipossolúvel) é veiculada em lipossomas de fosfatidilcolina, nas quais foi incorporado um tensoativo não-iónico anfipático, o *Poloxamer 188* (Pluronic® F68). Dado a predominância de grupos hidrofílicos neste copolímero, ao incorporar a bicamada lipídica, este destabiliza-a e confere-lhe flexibilidade (formação de um "*cubosome*"). Teoricamente, este lipossoma deformável terá maior

capacidade de permeação comparativamente com a estrutura mais rígida de um lipossoma normal. Foi isto também que se verificou neste estudo após comparação da administração nasal da olanzapina num lipossoma constituído apenas por fosfatidilcolina: a biodisponibilidade da olanzapina quer no cérebro quer no plasma foi maior quando veiculada nos lipossomas deformáveis devido ao aumento do transporte transcelular da olanzapina.

Apesar de ter sido mais eficaz na entrega cerebral que a formulação nasal do fármaco veiculado num lipossoma sem promotor de absorção, quando se compara os valores de concentração de olanzapina, tanto no cérebro como no plasma, com a administração iv da solução do fármaco, a biodisponibilidade do fármaco para o nanossistema é bem mais reduzida. Segundo os autores, isto acontece porque a elevada concentração inicial de fármaco após administração iv pode promover a difusão passiva do mesmo através da BHE.

Os mesmos autores deste estudo conduziram outro semelhante [46] com o mesmo fármaco e o mesmo tipo de nano-formulação e onde apenas alteraram o surfactante. Neste caso em vez do *Poloxamer 188*, os autores usaram o Span 60 (surfactante não iónico). Tal como no anterior o lipossoma era deformável mas uma vez que o surfactante usado não era um polímero, a designação do lipossoma passa a ser “*transfersome*” em vez de “*cubosome*”.

Neste estudo, o fármaco também atingiu o SNC maioritariamente pela circulação sistémica e a administração IV de olanzapina em solução demonstrou valores de concentração quer no plasma quer no cérebro maiores em relação aos verificados após administração nasal. A diferença em relação ao estudo anterior foi a falta de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos recorrentes da administração nasal do fármaco em solução ou do fármaco transportado num lipossoma de fosfatidilcolina sem surfactante.

Relativamente à toxicidade das formulações, os estudos histopatológicos realizados nestes estudos não demonstraram sinais de necrose, descamação epitelial ou hemorragia. Contudo foi referido no primeiro a redução do movimento ciliar (quase insignificante) e no último a presença de sinais de inflamação (por ex.: edema).

O fato da olanzapina conseguir atravessar a BHE por difusão, hipótese defendida por Salama *et al.* [45], pode explicar a eficácia da via parentérica. Contudo não é claro o porquê da nano-formulação constituída por promotores de absorção não conseguir fazer-lo de forma mais eficaz (pela via neuronal). Seria interessante ter dados *in vivo* para a administração nasal da olanzapina em solução, para perceber se o que é que está a comprometer a entrega direta ao cérebro, se a via de administração ou se o nanossistema utilizado. Outros estudos semelhantes que englobassem substâncias hidrossolúveis e até estratégias mais eficazes de direcionamento como a ligação de anticorpos aos lipossomas também seriam interessantes para se poder verificar se estes nanossistemas trazem ou não vantagens em termos de eficácia e segurança na entrega nasal ao cérebro.

Apesar de nestes 3 estudos, as formulações do fármaco contendo os lipossomas não terem demonstrado grandes vantagens, num estudo conduzido por Aruguman *et al.* [55] em 2008, a administração nasal de rivastigmina (fármaco hidrossolúvel usado também no primeiro estudo) veiculada num lipossoma constituído por lecitina e colesterol demonstrou resultados promissores na entrega ao cérebro. Este estudo revelou que a concentração de rivastigmina no cérebro e no plasma após administração intranasal da formulação contendo o fármaco veiculado num lipossoma foi significativamente maior em relação à administração oral do fármaco ou à administração nasal do fármaco livre (em solução). Apesar de não ter sido comparada a via parentérica é de salientar que o lipossoma conseguiu estes resultados sem adição de promotores de absorção.

#### **4.2.2. Nanopartículas Poliméricas**

No estudo feito por Fazil *et al.* [40], a rivastigmina foi veiculada numa nanopartícula polimérica mucoadesiva formada por quitosano (polissacarídeo catiónico de glucosamina) e politrifosfato (molécula aniónica). Dado que os grupos amina da molécula de quitosano se encontram carregados positivamente, e que nem todos são neutralizados pelas cargas negativas dos fosfatos do politrifosfato, esta formulação apresenta carga positiva. Tal como é discutido pelos próprios autores, as moléculas com carga positiva interagem facilmente com as membranas biológicas (de carga negativa), neste caso, o quitosano interage com a carga negativa dos grupos de ácido siálico da mucina (proteína que constitui o muco nasal) promovendo o contacto do fármaco com a mucosa, facilitando o transporte paracelular de compostos polares e diminuindo a clearance pelo muco nasal. Para além disso, o quitosano também pode promover a abertura das junções de coesão, permitindo o transporte de substâncias hidrossolúveis como a rivastigmina.

O politrifosfato é responsável pela estabilidade das partículas de quitosano e pela modulação do seu tamanho, uma vez que a interação com os grupos protonados do quitosano faz diminuir a repulsão das cargas positivas presentes na molécula. Assim a carga da partícula e o seu tamanho dependem do rácio entre as moléculas de quitosano e de politrifosfato. Quanto maior o número de moléculas de politrifosfato menor é o tamanho e mais estável é a partícula. No entanto a carga de superfície é um parâmetro crítico que influencia quer a estabilidade dos sistemas quer a interação (eletrostática) com as membranas celulares ou com os constituintes do muco. Logo, na otimização da formulação e dos seus constituintes, para além do tamanho e do potencial zeta deve-se ter em consideração as propriedades de mucoadesão da nanopartícula.

Ao contrário do que se verificou para as formulações anteriores, as concentrações cerebrais do fármaco transportado pelas nanopartículas poliméricas foram maiores após administração nasal em comparação quer à solução de rivastigmina administrada por via nasal quer em relação à administração parentérica do fármaco (elevada %DTE). Por outro lado, o fato de a %DTP ser positiva indica que o transporte do fármaco pelas nanopartículas até ao SNC é feito

maioritariamente através das vias neuronais. Como seria de esperar dada a hidrossolubilidade da rivastigmina, quando esta é administrada em solução por via nasal as concentrações do fármaco são maiores no plasma relativamente ao cérebro. Contudo são maiores no cérebro em comparação com as concentrações obtidas pela rivastigmina administrada via iv.

As nanopartículas de quitosano e politrifosfato também promovem a libertação prolongada do fármaco, aspeto vantajoso em relação aos lipossomas anteriores. A libertação controlada permite uma duração maior do efeito do fármaco e, conseqüentemente um menor número de administrações em comparação com os perfis de libertação não controlada que podem gerar picos de concentração no sangue mais intensos e, conseqüentemente efeitos adversos mais acentuados e períodos onde a concentração é muito baixa, sem significado terapêutico.

Noutros estudos onde nanopartículas poliméricas semelhantes foram usadas para veicular diversos fármacos, tanto mais hidrossolúveis, como a rivastigmina, como de baixa solubilidade aquosa como o estradiol [41], a bromocriptina [43], a rasagilina [44] e a timoquinona [42], os resultados foram semelhantes. Isto evidencia que as nanopartículas de quitosano e tripolifosfato são bons sistemas de entrega por esta via de forma relativamente independente das propriedades físico-químicas do fármaco. É, contudo, de referir que no estudo feito por Mittal *et al.* [44], em vez de quitosano foi utilizado glutamato de quitosano. A diferença é que este último, em meio aquoso, absorve mais rapidamente água, intumescendo e promovendo a dissolução rápida do fármaco no meio. Apesar desta vantagem, os resultados não mostraram diferenças significativas nos valores dos índices relativamente aos estudos, onde o quitosano não tem o grupo glutamato associado. Segundo o autor, o fato de a cavidade nasal ser rica em água pode afetar a performance *in vivo* deste tipo de quitosano.

De entre os estudos supracitados, o estudo de Alam *et al.* [42] foi o que obteve melhores resultados (valores de %DTE e %DTP elevados) o que pode estar relacionado com o fato da timoquinona ser um fármaco lipossolúvel e de pequena massa molecular, que facilmente atravessa membranas, mas é difícil dizer que seja esta a única razão. De seguida, o estudo conduzido por Md *et al.* [43] também mostrou valores de %DTE e de %DTP elevados (mas muito abaixo dos conseguidos por Alam). Se compararmos com os estudos feitos por Fazil *et al.* [40] e Wang *et al.* [41], Md *et al.* [43] obteve uma partícula mais pequena e mais estável (maior potencial zeta). Contudo, outros aspetos podem influenciar os resultados, nomeadamente a proporção dos constituintes (quitosano e tripolifosfato), a concentração do fármaco encapsulado, o modelo utilizado, etc. Como dentro destes estudos estes parâmetros não foram iguais não se podem tirar conclusões definitivas acerca dos resultados dos mesmos.

Relativamente aos estudos anteriores é ainda de referir que nos estudos de Alam *et al.* [42] e Mittal *et al.* [44] as nanopartículas administradas por via nasal foram comparadas com a solução do fármaco administrada na mesma via, ao contrário do estudo feito por Fazil *et al.* [40], que utilizou como comparação as nanopartículas administradas por via iv. Já Wang *et al.*

[41] apenas comparou a entrega cerebral do fármaco encapsulado administrado por via nasal e por via iv. Os resultados demonstraram em todos os estudos uma superioridade das nanopartículas poliméricas para a entrega do fármaco ao cérebro via neuronal.

O estudo de Al-Ghananeem *et al.* [38], como já foi referido não possui dados para determinar a %DTE e a %DTP, assim como Seju *et al.* [37]. Contudo se compararmos os rácios das concentrações cérebro/sangue obtidos para a didanosina com outros estudos onde as nanopartículas usadas foram semelhantes, nomeadamente os estudos de Fazil *et al.* [40] e Mittal *et al.* [44], cujos rácios após 2h da administração nasal das nanopartículas contendo os fármacos foram, respetivamente 0,4 e 0,2, pudemos verificar que Al-Ghananeem obteve um rácio significativamente maior (1,9 após 2h30 min). Estes valores não significam que a formulação usada por Al-Ghananeem *et al.* [38] seja melhor (pode contudo ser mais rápida a libertar o fármaco), mais dados ao longo do tempo seriam necessários.

A incorporação de fármacos como a tizanidina, a venlafaxina e a ciclobenzaprina em nanopartículas poliméricas de quitosano reticulado com alginato de sódio foi estudada por Haque *et al.* [49] e Patel *et al.* [52, 53]. O alginato é um polissacarídeo aniónico com a mesma função que o politrifosfato, ou seja, estabilizar o quitosano. O uso de alginato ou politrifosfato não parece interferir na eficácia da entrega do fármaco ao cérebro.

No caso dos dois estudos feitos por Patel *et al.* [52, 53], o quitosano utilizado era tiolado, o que quer dizer que lhe foi inserido um grupo tiol. Este grupo melhora as propriedades mucoadesivas do quitosano (ao interagir com glicoproteínas do muco), a sua permeação e a sua solubilidade a pH fisiológico. Isto permite que ao nível da absorção nasal a formulação entregue o fármaco ao cérebro de forma mais rápida. Se compararmos estes estudos com o de Haque *et al.* [49], facilmente vemos que, realmente, o grupo tiol aumenta significativamente a entrega ao cérebro (elevados valores de %DTE). A presença adicional de um surfactante aniónico (o desoxicolato de sódio), ausente no estudo de Haque *et al.* [49], também pode ter sido uma influência positiva na obtenção do valor da %DTE. É ainda de referir que nos seus estudos, Patel *et al.* [52, 53], utilizou moléculas de quitosano de várias massas moleculares, sendo que as moléculas de quitosano de baixa massa molecular obtiveram valores de entrega ao cérebro ligeiramente mais vantajosos.

Tal como para as nanopartículas de quitosano reticulado com tripolifosfato, para as nanopartículas de quitosano reticulado com alginato, as concentrações de fármaco no cérebro obtidas após administração nasal a nível cerebral foram bastante superiores às obtidas pela via parentérica, sendo que dentro desta via, as nanopartículas, em comparação com a solução do fármaco, obtiveram os melhores valores. Dado a preferência pelo transporte direto ao cérebro, a concentração do fármaco no plasma foi muito mais baixa em relação à obtida após administração parentérica. A tizanidina também obteve índices mais elevados do que os fármacos hidrossolúveis encapsulados em nanopartículas com a mesma composição, o que mais

uma vez demonstra a contribuição das características físico-químicas dos fármacos. Seria importante verificar se os resultados obtidos para a venlafaxina se tornariam melhores com a tiolação do quitosano.

Zhang *et al.* [51], estudou a encapsulação da nimodipina com nanopartículas de metoxi poli(etilenoglicol)-poli(ácido láctico). Segundo os autores, este copolímero pode ser considerada uma alternativa segura ao quitosano (amplamente utilizado). Este é um copolímero constituído por um núcleo lipossolúvel de blocos de PLA, rodeado por bloco hidrossolúvel de moléculas de PEG.

Após administração nasal, a nimodipina (lipossolúvel) em solução é rapidamente absorvida, alcançando concentrações elevadas no cérebro, no entanto o seu declínio depois também é bastante rápido. Quando veiculada nas nanopartículas poliméricas, a libertação prolongada do fármaco permite que a sua ação se prolongue no tempo comparativamente à solução administrada por via nasal e à administração parentérica do fármaco. Os elevados valores de %DTE e de %DTP demonstram a eficácia deste tipo de sistema no transporte do fármaco ao cérebro a partir da cavidade nasal, podendo, de fato se comparar este sistema em termos de eficácia às formulações de Patel, discutidas anteriormente.

Outro artigo identificado cujo sistema de transporte foram as nanopartículas poliméricas foi o de Sharma *et al* [54]. Neste estudo, o diazepam é encapsulado num copolímero de ácido poliláctico (PLA) e ácido tioglicólico (grupo tiol), e *Poloxamer 407* que serve como surfactante. Este estabiliza e solubiliza o fármaco na fase aquosa da dispersão coloidal. O PLA, por sua vez, confere ao sistema propriedades mucoadesivas, funcionando de forma semelhante ao quitosano. À semelhança dos anteriores, o transporte do fármaco ao cérebro é feito pelas vias neuronais (elevado %DTP) e a administração nasal da nanopartícula obtém concentrações mais elevadas que o fármaco em solução administrado via nasal e que administrado parentericamente.

De todos estudos com nanopartículas nenhum avaliou a toxicidade das formulações. Apesar de muitos dos polímeros e surfactantes utilizados poderem ser biocompatíveis, a exposição prolongada e repetida a estes pode levar a danos na mucosa epitelial.

#### **4.2.3. Nanopartículas Lipídicas Sólidas**

Forn identificamos apenas 2 estudos utilizando nanossistemas do tipo das nanopartículas lipídicas sólidas. Um dos estudos foi relativo à entrega de alprazolam por uma nanopartícula de monoestereato de glicerilo, um emulsionante lipofílico, e dois surfactantes, o *Tween® 809* e o *Pluronic® F-68 (Polaxamer 188)*. Os índices neste caso indicam, tal como já acontecia para a maioria dos estudos, que a administração nasal do fármaco veiculado na nanopartícula foi eficaz na entrega deste ao cérebro. Ao contrário dos estudos anteriores este comparou a via nasal (fármaco em solução e encapsulado) e a administração parentérica do fármaco

veiculado em nanopartículas lipídicas sólidas. O fato das nanopartículas atingirem o cérebro pela via neuronal explica o porquê de obterem melhores concentrações que as restantes formulações. E como seria expectável, as nanopartículas lídicas sólidas administradas por iv conseguiram obter concentrações maiores que a solução do fármaco administrada por via nasal. Fica a questão em relação à administração parentérica do fármaco livre.

Um outro estudo com o mesmo tipo de nanopartícula foi conduzido por Patel *et al.* [48], substituindo o lípido pelo *Compritol*® 8888 e o surfactante pelo *Pluronic*® F-127 (*Polaxamer* 407) de maior massa molecular. O fármaco a ser entregue também foi diferente. Os resultados demonstraram valores de %DTE e %DTP melhores para o primeiro estudo. Contudo, em ambos os estudos, as nanopartículas foram eficazes na entrega do fármaco ao cérebro.

#### 4.2.4. Micelas Poliméricas

O único estudo identificado que recorre a um sistema micelar (micela polimérica) é o feito por Abdelbary *et al.* [47]. A micela é constituída por copolímeros de *Pluronic*® L-121 e *Pluronic*® P-123 e o seu objetivo é transportar a olanzapina até ao cérebro. Para determinar a eficácia desta formulação foram comparadas as concentrações cerebrais obtidas pela administração nasal da micela com o fármaco, a administração nasal do fármaco em solução e a administração parentérica do mesmo. No cérebro as micelas conseguiram obter os valores maiores (oposto ao que aconteceu no sangue). Na circulação sanguínea a administração parentérica do fármaco foi a que obteve concentrações maiores. A solução administrada por via nasal teve um perfil no cérebro muito semelhante ao apresentado pela administração iv e no sangue conseguiu valores ligeiramente superiores aos das micelas.

Se compararmos os valores de %DTE e %DTP com outros nanossistemas, nomeadamente nanopartículas, pode-se verificar que as micelas obtiveram resultados bastante promissores dada a sua simplicidade de constituintes. Aliado à estrutura simples, o tamanho reduzido de uma micela é uma vantagem em relação a outros nanossistemas. Ao nível da toxicidade, a administração das micelas provocou uma diminuição da espessura do epitélio. Contudo foram consideradas seguras.

## 5. Conclusão

Após a revisão bibliográfica tendo em conta o método descrito, apenas 18 artigos foram identificados. A existência de muitos estudos sem dados quantitativos da eficácia das suas formulações foi significativa. O recurso a nanopartículas poliméricas como sistema de veiculação de fármacos de baixo PM para o cérebro a partir da administração nasal foi das estratégias mais estudadas dentro dos nanossistemas considerados neste estudo.

Dos constituintes mais usados destaca-se o quitosano, um polímero com elevada capacidade mucoadesiva, seguido dos polaxameros, promotores de absorção. A optimização das

formulações foi uma preocupação nestes estudos. A proporção de constituintes escolhida era sempre a que conseguia um melhor equilíbrio entre o tamanho da partícula, potencia zeta (quando aplicável), capacidade de entrada do fármaco no nanossistema e a capacidade de saída. Numa visão geral, os dados farmacocinéticos mostraram que os nanossistemas administrados por via nasal obtiveram valores de concentração de fármaco maiores no cérebro comparativamente à administração parentérica. E que o transporte, na sua maioria se fazia de forma direta pelos neurónios olfativos e trigémeo. Outro aspeto que considero importante seria haver a comparação dos valores de concentração no cérebro do fármaco após a administração nasal do fármaco em solução, do fármaco veiculado no nanossistema sem promotores de absorção e do fármaco transportado no nanossistema modificado. Esta comparação simultânea iria permitir verificar o impacto quer do nanossistema isolado quer das modificações que lhe são feitas (promotores de absorção) na quantidade de fármaco que alcança o SNC. A análise da toxicidade das formulações nem sempre se verificou. O que, tendo em conta a presença de modificadores da permeabilidade celular, é um aspeto negativo.

Relativamente à veiculação por nanossistemas da fenitoína até ao cérebro após administração nasal, o fato de ser um fármaco pouco solúvel e com baixa permeabilidade (classe IV) não permite concluir com certeza qual o melhor nanossistema de entrega dentro daqueles revistos, até mesmo porque a amostra estudada não foi grande e dos fármacos identificados nenhum pertencia a esta classe SCB. No entanto, a formulação com nanopartículas de quitosano pode ser uma opção, devido às suas propriedades mucoadesivas. Se considerarmos a fosfenitoína sódica (pró-fármaco) cuja solubilidade em solução aquosa é maior que o fármaco original, a sua encapsulação poderia não trazer grandes benefícios (regra geral os fármacos lipossolúveis apresentaram melhores valores %DTE e %DTP). Por outro lado a sua carga negativa poderia facilitar a preparação da nanopartícula.

## 6. Referências

[1] WHO (s.d.). *Mental health - Data and statistics*. Disponível em <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-statistics>. Acedido a 15 de Maio de 2015.

[2] WHO (2011). *Mental health atlas 2011 - Portugal*. Department of Mental Health and Substance Abuse. Disponível em [http://www.who.int/mental\\_health/evidence/atlas/profiles/prt\\_mh\\_profile.pdf?ua=1&ua=1](http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/profiles/prt_mh_profile.pdf?ua=1&ua=1). Acedido a 22 de Maio de 2015.

[3] WHO (2014). *What are neurological disorders?*. Disponível em <http://www.who.int/features/qa/55/en/>. Acedido a 15 de Maio de 2015.

[4] ARCINIEGAS, D. e BERESFORD, T. (2001). Chapter 13: Dementia. *In: Neuropsychiatry: An introductory approach*, 232-233. UK, USA: Cambridge University Press.

- [5] JPND research (2014). *Why choose neurodegenerative diseases?*. Disponível em <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/why/>. Acedido a 15 de Maio de 2015.
- [6] STOCKWELL, J. *et al.* (2014). Novel central nervous system drug delivery systems, Review. *Chemical Biology and Drug Design* 2014, 83: 507-520.
- [7] SEELEY, R.; STEPHENS, T. e TATE, P. (2008). Capítulo 13: Encéfalo e nervos cranianos. In: *Anatomia e Fisiologia*, 472-475. 8ª Edição. Tradução por M.<sup>a</sup> Teresa Leal, M.<sup>a</sup> Cândida Durão e Leonor Abecasis. Loures: LUSOCIÊNCIA - Edições Técnicas e Científicas, Lda..
- [8] TAJES, M. *et al.* (2014). The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches to cross it, Review. *Molecular Membrane Biology* 2014, 31(5): 152-167.
- [9] ALAM, M. *et al.* (2010). Strategy for effective brain drug delivery, Review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010, 40: 385-403.
- [10] SOOD, S.; JAIN, K. e GOWTHAMARAJAN, K. (2014). Intranasal therapeutic strategies for management of Alzheimer's disease, Review. *Journal of Drug Targeting* 2014, 22(4): 279-294.
- [11] MAINARDES, R. *et al.* (2006). Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery. *Current Drug Delivery* 2006, 3: 275-285.
- [12] BAHADUR, S. e PATHAK, K. (2012). Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting, Review. *Expert Opinion Drug Delivery* 2012, 9(1): 19-31.
- [13] FREY, W. (2008). Bypassing the blood-brain barrier to deliver therapeutic agents to the brain and spinal cord. *Drug Development and Delivery* 2002, 2(5). Disponível em <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/Bypassing-the-BloodBrain-Barrier-to-Deliver-Therap-435.aspx>. Acedido a 10 de Junho de 2015.
- [14] ROSSI-BERGMANN, B. (2008). A nanotecnologia: Da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciência e Cultura* 2008, 60(2): 54-57.
- [15] NANO.gov National Nanotechnology Initiative (*s.d.*). *What it is and how it works*. Disponível em <http://www.nano.gov/nanotech-101/what>. Acedido a 22 de Maio de 2015.
- [16] COMISSÃO EUROPEIA (2015). *Nanotechnology - Policy*. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/nanotechnology/policy/index\\_pt.htm](http://ec.europa.eu/health/nanotechnology/policy/index_pt.htm). Acedido a 3 de Junho de 2015.
- [17] JAIN, K. (2008). Chapter 2 - Nanotechnologies. In: *The Handbook of Nanomedicine*, 7-8 e 24-27. New Jersey, USA: Humana Press.
- [18] FELICE, B. *et al.* (2014). Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective, Review. *Materials Science and Engineering C* 2014, 41: 178-195.
- [19] PIMENTEL, L. *et al.* (2007). Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Out/Dez 2007*, 43(4): 503-514.
- [20] MATHUR, V. *et al.* (2010). Solid lipid nanoparticles in cancer therapy, Review. *International Journal Of Drug Delivery* 2010, 2: 192-199.
- [21] JADUPATI, M.; AMITES, G. e KUMAR, N. (2012). Transferosome: an opportunistic carrier for transdermal drug delivery system, Review. *International Research Journal of Pharmacy* 2012, 3(3): 35-38.
- [22] SACHAN, R. *et al.* (2013). Drug carrier transfersomes: a novel tool for transdermal drug delivery system, Review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences February-March 2013*, 2(2): 309-316.
- [23] BHOSALE, R. *et al.* (2013). Cubosomes - The inimitable nanoparticulate drug carriers. *Scholars Academic Journal of Pharmacy* 2013, 2(6): 481-486.

- [24] SVILENOV, H. e TZACHEV, C. (2014). Chapter 8 - Solid lipid nanoparticles - A promising drug delivery system. *Nanomedicine*, 187-237.
- [25] MIYATA, K.; CHRISTIE, R. e KATAOKA, K. (2011). Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *Reactive and Functional Polymers 2011*, 71: 227-234.
- [26] XU, W.; LING, P. e ZHANG, T. (2013). Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs, Review. *Journal of Drug Delivery 2013*.
- [27] OERLEMANS, C. *et al.* (2010). Polymeric micelles in anticancer therapy: Targeting, imaging and triggered release, Review. *Pharmaceutical Research 2010*, 27: 2569-2589.
- [28] KOZLOVSKAYA, L.; ABOU-KAOU, M. e STEPENSKY, D. (2014). Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route, Review. *Journal of Controlled Release 2014*, 189: 133-140.
- [29] ANDERSON, G. (2008). Understanding the ramifications of switching among AEDS: What are the data?, Review. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine 8(7)*: 229-234.
- [30] WHO (2005). Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. *Working document QAS/04.109/Rev.1*.
- [31] DAHAN, A.; MILLER, J.; AMIDON, G. (2009). Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs, Review. *The American Association of Pharmaceutical Scientist Journal December 2009*, 11(4): 740-746.
- [32] BENET, L.; BROCCATELLI, F.; OPREA, T. (2011). BDDCS applied to over 900 drugs, Review. *The American Association of Pharmaceutical Scientist Journal December 2011*, 13(4): 519-547.
- [33] ZHANG, Y. *et al.* (2008). Zeta potential: a surface electrical characteristic to probe the interaction of nanoparticles with normal and cancer human breast epithelial cells. *Biomedical Microdevices 2008*, 10: 321-328.
- [34] DELGADO, J. (2013). *Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa*, Dissertação. Mestrado em Tecnologia Biomédica. Bragança: Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Instituto Politécnico de Bragança.
- [35] DURAN, N. *et al.* (2010). Tecnologia de nanocristais em fármacos, Revisão. *Química Nova 33(1)*: 151-158.
- [36] ALMEIDA, H. (2009). *Métodos para o Incremento da Solubilidade de Susbtâncias Activas*, Dissertação. Mestrado em Farmacotecnia Avançada. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- [37] SEJU, U.; KUMAR, A. e SAWANT, K. (2011). Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticle for nose-to-brain delivery - in vitro and in vivo studies. *Acta Biomaterialia 2011*, 7: 4169-4176.
- [38] AL-GHANANEEM, A. *et al.* (2010). Intranasal drug delivery of didanosine-loaded chitosan nanoparticles for brain targeting - an attractive route against infections caused by aids viruses. *Journal of Drug Targeting 2010*, 18(5): 381-388.
- [39] YANG, Z. *et al.* (2013). Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *International Journal of Pharmaceutics 2013*, 452: 344-354.

- [40] FAZIL, M. *et al.* (2012). Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012, 47: 6-15.
- [41] WANG, X.; CHI, N. e TANG, X. (2008). Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008, 70: 735-740.
- [42] ALAM, S. *et al.* (2012). Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting - a pharmacoscintigraphic study. *International Journal of Nanomedicine* 2012, 7: 5705-5718.
- [43] MD, S. *et al.* (2013). Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery - Pharmacodynamic, pharmacokinetic and scintigraphy study in mice model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013, 48: 393-405.
- [44] MITTAL, D. *et al.* (2014). Brain targeted nanoparticulate drug delivery system of rasagiline via intranasal route. *Drug Delivery*.
- [45] SALAMA, H. *et al.* (2012). Phospholipid based colloidal poloxamer-nanocubic vesicles for brain targeting via nasal route. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2012, 100: 146-154.
- [46] SALAMA, H. *et al.* (2012). Brain delivery of olanzapine by intranasal administration of transfersomal vesicles. *Journal of Liposome Research* 2012, 22(4): 336-345.
- [47] ABDELBARY, G. e TADROS, M. (2013). Brain targeting of olanzapine via intranasal delivery of core-shell difunctional block copolymer mixed nanomicellar carriers - in vitro characterization, ex vivo estimation of nasal toxicity and in vivo biodistribution studies. *International Journal of Pharmaceutics* 2013, 452: 300-310.
- [48] PATEL, S. *et al.* (2011). Brain targeting of risperidone-loaded solid lipid nanoparticles by intranasal route. *Journal of Drug Targeting* 2011, 19(6): 468-474.
- [49] HANQUE, S. *et al.* (2014). Development and evaluation of brain targeted intranasal alginate nanoparticles for treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research* 2014, 48: 1-12.
- [50] SINGH, A.; SARAF, S. K. e SARF, S. A. (2012). SLN approach for nose-to-brain delivery of alprazolam. *Drug Delivery And Translation Research*. 2012, 2: 498-507.
- [51] ZHANG, Q. *et al.* (2006). The brain targeting efficiency following nasally applied MPEG-PLA nanoparticles rats. *Journal of Drug Targeting* June 2006, 14(5): 281-290.
- [52] PATEL, D. *et al.* (2013). Intranasal delivery of cyclobenzaprine hydrochloride-loaded thiolated chitosan nanoparticles for pain relief. *Journal of Drug Targeting* 2013, 21(8): 759-769.
- [53] PATEL, D.; NEIK, S. e MISRA, A. (2012). Improved transnasal transport and brain uptake of tizanidine HCL-loaded thiolated chitosan nanoparticles for alleviation of pain. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012, 101(2): 690-705.
- [54] SHARMA, D. *et al.* (2015). Nose-to-brain delivery of PLGA-Diazepam nanoparticles. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 2005.
- [55] ARUMUGAM, K. *et al.* (2008). A study of rivastigmine liposomes for delivery into the brain through intranasal route. *Acta Pharmaceutica* 2008, 58: 287-297.

# Capítulo II - Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

A farmácia hospitalar pode ser definida como "*conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber sendo estas atividades exercidas através de Serviços Farmacêuticos Hospitalares*" [1].

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar, sendo responsáveis pela aquisição, distribuição e controlo da qualidade de todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, utilizados no hospital, quer para doentes em regime de internamento, quer para doentes em regime de ambulatório. As suas funções específicas vêm descritas no Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar do Ministério da Saúde [2].

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE (CHCB). Ao longo do qual tive a oportunidade de contactar e participar em todas as áreas afetas a este serviço, nomeadamente na gestão (seleção, aquisição, receção e armazenamento), distribuição, produção/manipulação e nas atividades relacionadas com a farmácia clínica, farmacocinética, farmacovigilância e Ensaio Clínicos.

## 2. Organização e gestão dos SF

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SF com o objetivo de satisfazer as necessidades terapêuticas dos doentes e de melhorar a utilização dos recursos disponíveis [1]. Inclui várias fases que começam na seleção dos medicamentos, aquisição e armazenamento, passando pela distribuição e acabando na administração do medicamento ao doente [2, 3].

### 2.1. Seleção e Aquisição dos Produtos Farmacêuticos

A seleção dos medicamentos que são utilizados pelo hospital é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), da qual o Farmacêutico afeto a este setor também faz parte. A CFT elabora um Guia Terapêutico interno tendo em conta as necessidades terapêuticas dos doentes do Hospital e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos [2]. Quando existe a necessidade de introduzir um medicamento que não está incluído no Guia Terapêutico, o médico deve elaborar um pedido à CFT para a introdução desse medicamento, preenchendo para isso um impresso próprio e fundamentando o seu pedido. Após análise do pedido, a CFT aprova ou rejeita a introdução desse medicamento no Guia Terapêutico.

## 2.2. Receção e Conferência dos Produtos Farmacêuticos

No CHCB, a receção dos medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos é efetuada num local independente, com acesso ao exterior que permite facilidade de cargas e descargas. Este local é separado do armazém central dos SF, mas tem fácil acesso a ele. Após receção da encomenda, o Serviço de Logística Hospitalar, faz uma verificação quantitativa da encomenda, onde averigua se a quantidade de determinado produto corresponde ao pedido. De seguida, há uma nova conferência, desta vez quantitativa e qualitativa dos produtos rececionados, que passa pela confirmação do produto e da respetiva quantidade, lote e prazo de validade, efetuada por um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) dos SF juntamente com um representante dos Serviços de Logística. A informação recolhida deve coincidir com a que consta na guia de receção que acompanha as respetivas encomendas. No caso de conformidade com a guia, esta é assinada pelo TDT e arquivada num dossier próprio no armazém central, para onde são, então, encaminhados os produtos. O número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos é um dos indicadores de qualidade deste setor (Anexo 1) [4].

Durante a conferência devem-se recusar embalagens danificadas e artigos cujo transporte não tenha respeitado as condições especiais de conservação, por exemplo, quando houve interrupção da cadeia de frio num produto termolábil. Sendo um produto com condições especiais de armazenamento, a sua receção têm prioridade sobre a dos restantes, devendo ser levado de imediato para uma câmara frigorífica, onde fica de quarentena até à sua conferência [2, 3, 4].

É necessário ter especial atenção, para além dos produtos Farmacêuticos com condições especiais de armazenamento, para os que necessitam de condições especiais de segurança (ex.: medicamentos citotóxicos). Os citotóxicos devem ser rececionados de forma separada dos restantes e as suas caixas inspeccionadas para verificar que não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte. Devem ser utilizadas luvas durante o seu manuseio e em caso de derrame deve-se recorrer ao kit de derrames de citotóxicos, presente obrigatoriamente nesta área [4].

No caso dos medicamentos sujeitos a circuitos especiais (ex.: estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados) e dos medicamentos de ensaios clínicos, a encomenda deve ser entregue numa embalagem lacrada e deve ser rececionada pelo Farmacêutico Hospitalar responsável por este setor. Os hemoderivados devem ser, ainda, acompanhados dos boletins de análise e, eventualmente da ficha de dados de segurança. O mesmo acontece para as matérias-primas [2, 3, 4]. Relativamente aos medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses, só podem ser rececionados com autorização do Farmacêutico responsável ou pela Direção dos SF, depois de estudada a viabilidade de consumo dos mesmos [4].

Durante o meu estágio tive oportunidade de acompanhar a receção e conferência das encomendas que chegam diariamente aos SF do CHCB, nomeadamente na confirmação da quantidade, dos lotes e prazos de validade.

### **3. Armazenamento dos Produtos Farmacêuticos**

O stock imobilizado no armazém dos SF, tanto em termos de qualidade como em termos económicos, representa uma responsabilidade para os intervenientes no processo de armazenamento, uma vez que este irá influenciar a qualidade do sistema de distribuição e da gestão do medicamento [5]. Assim, os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos devem ser acondicionados em locais que garantam as condições de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança necessárias [2, 3]. De um modo geral a temperatura máxima deve ser de 25°C, a humidade deve ser inferior a 60% e deve haver proteção dos produtos da luz solar direta. Os produtos refrigerados devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8 °C, em local isento de humidade [2].

No CHCB, os medicamentos e produtos farmacêuticos são armazenados no Armazém Central (armazém 10) e distribuídos, posteriormente, para os armazéns periféricos dos SF, conforme as suas necessidades. Como armazéns periféricos é de referir, o armazém da dose unitária (armazém 12), o da farmacotecnia (armazém 13), o do ambulatório (armazém 20), o de quarentena (armazém 18), o da farmácia satélite do Hospital do Fundão (armazém 11) e os dos sistemas de distribuição semiautomática do medicamento (Pyxis), presentes em alguns serviços clínicos hospitalares. O armazenamento dos produtos e medicamentos nestes armazéns é feito por um Assistente Operacional (AO) sob orientação do TDT, exceto no caso dos estupefacientes/psicotrópicos em que é realizado pelo próprio TDT [6].

O Armazém Central está dotado de estantes deslizantes, subdivididas por diferentes áreas de armazenamento [6]:

- Medicação de uso geral,
- Antibióticos,
- Anestésicos,
- Medicação de Ambulatório,
- Formas para uso oftálmico (colírios),
- Material de penso,
- Leites para a Pediatria,
- Produtos para a Estomatologia,
- Anticoncecionais.

Os citotóxicos, a nutrição entérica e parentérica e os estupefacientes também são armazenados no mesmo armazém mas em locais separados dos restantes produtos. Sendo que

os estupefacientes e psicotrópicos impõem, por questões de segurança e acessibilidade, um armazenamento em cofre com dupla fechadura, com acesso restrito. E os citotóxicos determinam a necessidade de existir prateleiras com barreira, de forma a minimizar a possibilidade de acidentes por queda, e a presença de um estojo de emergência em caso de derrames [2, 3, 6]. Relativamente às matérias-primas e ao material de acondicionamento, estes são armazenados no Laboratório de Farmacotecnia, sendo as primeiras colocadas numa prateleira de quarentena até serem validadas pelo Farmacêutico.

Para além do espaço físico relativo ao armazém, propriamente dito, o Armazém Central também inclui a Sala dos Inflamáveis (com paredes interiores reforçadas e resistentes, chão impermeável, sistema de ventilação e deteção de fumos, extintor), a Sala dos Antissépticos e Desinfetantes, as duas Salas dos Injetáveis de Grande Volume e as duas Câmaras Frigoríficas (devidamente equipadas com um sistema de controlo e registo de temperatura e com um sistema de alarme automático acionado quando as temperaturas ultrapassam os 8°C) [2, 3, 6]. Em todos estes locais, os produtos encontram-se dispostos por ordem alfabética da designação comum internacional (DCI) e num local identificado com um código de barras [6]. No local de armazenamento do produto, estes são organizados por ordem crescente de prazo de validade, para que o produto com o prazo mais curto seja o primeiro a sair, seguindo o princípio *FEFO* ("*First expire First Out*") [6, 7]. No Armazém Central, ainda existem gavetas de suporte aos medicamentos com elevada rotatividade, como por exemplo, os comprimidos de Paracetamol 500mg, a solução injetável de Furosemida 20mg/2ml ou o pó para soluções injetáveis de Pantoprazol 40mg, facilitando assim o seu acesso.

Sempre que os medicamentos que chegam ao armazém não permitam que cada medicamento, individualizado, contenha a informação necessária para a distribuição em dose unitária (DCI, dosagem, lote e validade) é feita a sua rotulagem com essa informação antes do seu armazenamento nas prateleiras. A emissão, impressão e validação do rótulo são efetuados pelo TDT, sendo a rotulagem dos medicamentos da responsabilidade dos AO dos SF. Os medicamentos a rotular são registados em impresso próprio e devidamente conferidos. Não necessitam de ser rotulados artigos que saem em grande quantidade para o setor do Ambulatório, nem as formas orais que se destinam a serem reembaladas nos SF [8].

Com a finalidade de diminuir os erros no circuito do medicamento, os SF têm, ainda, uma sinalética interna integrada na metodologia de armazenamento. Por exemplo, para o mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes e armazenado na mesma gaveta, utilizam-se cores indicativas de dosagem: vermelho (dosagem mais alta), amarelo (dosagem intermédia) e verde (dosagem mais baixa). Por sua vez, os medicamentos definidos como potencialmente perigosos e de elevado risco para o doente são sinalizados com o sinal de perigo. Já, os medicamentos com embalagens idênticas quando armazenados na mesma gaveta, ou lado a lado na prateleira são sinalizados com o sinal rodoviário de "STOP". Também nos fármacos

com nomes idênticos (“*look-alike, sound-alike*”) a porção do nome que difere é enfatizada em letras maiúsculas (ex.: CefoTAXIMA e CefoTRIAXONA).

O controlo dos medicamentos tanto a nível da qualidade (validade, condições de armazenamento) como da quantidade (stocks) permite uma gestão minuciosa dos produtos e o despiste do maior número possível de erros [9]. A conferência de stock, no Armazém Central, é feita diariamente, estando estabelecido que à segunda-feira contam-se os medicamentos termolábeis e a nutrição entérica e parentérica, de terça a quinta-feira conferem-se os medicamentos gerais e os restantes produtos (colírios, material de penso, anestésicos, inflamáveis, antissépticos, desinfetantes, soros, pomadas e cremes) são conferidos à sexta-feira. Os resultados das contagens são depois comparados com o stock informático e, caso existam discrepâncias, estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas [10].

Além destas auditorias quantitativas, todos os meses é emitida uma lista, informaticamente, com todos os produtos cuja validade expire num prazo de 4 meses. Depois é verificada a existência ou ausência desses produtos em armazém e a sua localização, caso ainda existam. O TDT responsável pelo armazém lista esses produtos e envia a lista ao Farmacêutico responsável pelo sector, que avalia a possibilidade de escoamento do produto. Se, de acordo com os dados de consumo, tal não for possível, o Farmacêutico pode optar por contactar os fornecedores e acordar uma possível troca ou crédito desses produtos ou contactar outros hospitais que possuam um consumo previsível dos mesmos. No caso de estas opções não serem possíveis e o produto ainda se encontrar armazenado, é feito, então, o abate, no início de cada mês, dos produtos cuja validade termine nesse mês [10].

Neste setor, durante o meu estágio, colaborei na rotulagem de diversos medicamentos e na arrumação dos diversos produtos nos respetivos locais de armazenamento. Tive oportunidade de participar na contagem diária dos stocks e listar os produtos cuja validade ia acabar em junho de 2015 para ser posteriormente avaliada pelo Farmacêutico, identificando-os com uma etiqueta de “Validade Reduzida”.

## 4. Distribuição

A distribuição de medicamentos é uma função da farmácia hospitalar que, com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente do hospital [2]. Assim, um sistema de distribuição é o método que abrange os procedimentos que ocorrem entre a prescrição e a administração de um medicamento [11].

Os SF do CHCB possuem diversos tipos de distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos dos armazéns dos SF para os restantes Serviços Clínicos (SC) do hospital, nomeadamente [3, 6]:

- A distribuição a doentes em regime de internamento (Sistema de Distribuição Tradicional por requisição eletrónica, Sistema de Reposição de Stocks Nivelados por carregamento e troca de carros ou pelos sistemas semi-automáticos de distribuição Pyxis™, e Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária);
- A distribuição a doentes em regime de ambulatório;
- A distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial (estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas, hemoderivados e medicamentos em ensaio clínico).

A maior parte dos medicamentos e produtos Farmacêuticos destinados a dar resposta às prescrições médicas para doentes internados no CHCB segue uma distribuição individual por dose unitária. No entanto, nem todos conseguem chegar ao doente por este sistema, é o caso das soluções de grande volume (por ex.: solução de paracetamol de 100 ml), do material de penso, dos cremes e pomadas, da alimentação entérica, etc., que são distribuídos por reposição de stocks ou pela via tradicional, sistemas de distribuição que coexistem e complementam o primeiro [11].

#### **4.1. Distribuição Clássica ou Tradicional**

Por esta via de distribuição são repostos alguns produtos farmacêuticos específicos, como injetáveis de grande volume, desinfetantes, xaropes, pomadas e cremes de uso geral, ou mesmo medicamentos, cuja acessibilidade, em determinadas circunstâncias, deve ser imediata (por ex.: situações de emergência) [2, 3].

Diversos serviços dispõem de um stock previamente definido, de composição muito restrita e adaptada às suas características, definida e controlada pelo Farmacêutico em colaboração com o Diretor e o Enfermeiro do respetivo serviço, após o estabelecimento dos perfis de consumo deste. O pedido de reposição destes stocks é realizado eletronicamente pelo Enfermeiro chefe ou colega a quem ele delegue essa competência, de acordo com a calendarização previamente definida para cada serviço (Anexo 2) [6].

Uma vez gerada na aplicação informática, a requisição é impressa e aviada pelo técnico afeto ao Armazém Central, ou por um AO, sob supervisão do primeiro, fazendo-se o seu registo em impresso próprio (Registo de Entrega das Reposições de Stock/Pedidos ao armazém dos SF), o qual contém a informação sobre quantos pedidos determinado serviço fez, a data e hora do pedido e da entrega, bem como das pessoas intervenientes no mesmo. Em caso de ruturas de stock ou possíveis substituições deve-se comunicar ao solicitante, através da Folha de Registo da Medicação não Enviada dos Pedidos de Reposição de Stock, a qual, para além do artigo em falta regista o motivo pelo qual não foi enviado ou foi substituído [6].

Para cada pedido, a medicação é preparada de forma individualizada em sacos agrafados com especial atenção para os produtos termolábeis (ex.: insulinas ou colírio de clorofenicol), cujo

saco é guardado num local específico na câmara frigorífica, com uma etiqueta de alerta com a indicação “Guardar no frigorífico”.

No final do atendimento dos pedidos de reposição, os produtos a serem enviados são conferidos pelo técnico, é dada a saída informática dos medicamentos e procede-se à entrega dos mesmos nos respetivos SC, por um AO. Em cada SC, o Enfermeiro que receciona os pedidos faz uma segunda conferência dos mesmos [2, 3, 6].

Durante o meu período estágio tive a oportunidade de satisfazer diversos pedidos de reposição de stock efetuados pelos diversos SC do hospital.

## **4.2. Distribuição por stocks nivelados**

Este sistema de distribuição começa, tal como o anterior, com o estabelecimento do stock a existir nos serviços abrangidos por este sistema, o qual é reabastecido com uma determinada periodicidade, pré-estabelecida entre a farmácia e o SC utilizador. A diferença reside no facto dos medicamentos estarem armazenados num carro de reposição manual ou num sistema semiautomático de dispensa de medicamentos (Pyxis™).

### **4.2.1. Por carregamento e troca de carros**

Este sistema de distribuição envolve a utilização de carros compartimentados para o armazenamento dos medicamentos, em que em cada compartimento (gaveta) tem uma composição fixa que é reposta com a periodicidade descrita em anexo (Anexo 2). Os serviços que dispõem destes carros no CHCB são: a Unidade de Cuidados Intensivos, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação [6].

O processo de reposição ocorre no próprio armazém dos SF e está a cargo do TDT ou do AO sob supervisão do anterior. Este consiste na verificação da composição do stock que existe nos carros em relação ao que estava pré-definido para os mesmos. A quantidade em falta é, então, dispensada e dada a sua saída do armazém para o respetivo serviço com o auxílio de um leitor ótico de código de barras. Os medicamentos que não possam ser repostos devido a possíveis ruturas de stock, são comunicados aos Enfermeiros do Serviço solicitante através da Folha de Registo da Medicação não Enviada dos Pedidos de Reposição de Stock. Depois de carregado o carro é levado por um AO dos SF até ao respetivo serviço. Mensalmente também se deve verificar as validades dos produtos existentes nos carros, retirando-se a medicação cujo prazo de validade acabe nesse mês [6].

Alguns dos SC possuem mais que um carro para o armazenamento dos medicamentos, nomeadamente a Unidade de Cuidados Intensivos e a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, realizando o reabastecimento de um dos carros no dia anterior à troca pelo outro

carro, assim, quando um carro se encontra reabastecido, é enviado ao SC e o que se encontra neste é encaminhado para os SF para reabastecimento [6].

Durante o meu estágio colaborei no carregamento dos carros destinados aos diversos SC e participei na conferência dos prazos de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos existentes nos mesmos.

#### **4.2.2. Por verificação do stock de medicamentos nos Serviços Clínicos**

Existem stocks físicos de medicamentos armazenados nos SC, nomeadamente na Urgência Geral e Obstétrica, Cirurgia 1 e 2, Medicina 1/Pneumologia e Medicina 2, de composição fixa que é repostada com periodicidade indicada em anexo (Anexo 2). Com o auxílio do aparelho de leitura ótica, o técnico ou AO efetua a contagem de todos os medicamentos, gerando automaticamente um pedido informático com base na diferença do stock pré-definido e na contagem efetuada. A preparação e reposição da medicação está a cargo do técnico ou AO, sob supervisão do anterior [6].

#### **4.2.3. Por distribuição semiautomática através do sistema Pyxis™**

O sistema Pyxis™ é um sistema de distribuição semiautomático de dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos, composto por um conjunto de gavetas controladas eletronicamente, que fornecem um acesso fácil e rápido aos medicamentos. Encontra-se disponível no Bloco Operatório, Urgência pediátrica, Urgência geral e Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados [6].

Sempre que são retirados medicamentos ou produtos do Pyxis™ pelos Enfermeiros do Serviço é gerado, automaticamente, um consumo. De acordo, com o stock máximo e mínimo pré-estabelecido, este sistema gera uma listagem dos produtos a repor, alertando sempre que é atingido o stock mínimo de um medicamento. Estas listagens devem conter o nome do medicamento, a quantidade máxima que a gaveta do Pyxis™ deve conter do respetivo medicamento, a quantidade mínima, a quantidade existente na gaveta e a quantidade a repor. Sempre que existam discrepâncias, compete ao Farmacêutico responsável a sua análise e transmissão da informação ao Enfermeiro chefe do respetivo SC, de forma a planear medidas corretivas [6].

A reposição para níveis máximos é efetuada pelo TDT nos dias estabelecidos (Anexo 2), de acordo com a listagem de reposição, mas a reposição dos níveis mínimos deve ser diária. Para conseguir aceder ao sistema e fazer a reposição dos medicamentos em falta, o técnico tem de introduzir o número mecanográfico e impressão digital. Isto permite aumentar a segurança no armazenamento e controlar o consumo de medicamentos, visto que é possível identificar quem retirou a medicação, quais os medicamentos retirados, as respetivas quantidades e os doentes a quem foram administrados. Após a sua identificação, o técnico seleciona os medicamentos a repor e o sistema vai abrindo gaveta a gaveta e, em cada uma delas é

indicado o stock existente, o número de unidades a repor de um determinado medicamento e o prazo de validade mais curto do stock existente desse medicamento. Mensalmente é realizada uma recolha dos medicamentos cuja validade se encontre em vias de expirar [6, 12]. Este tipo de sistemas automatizados possibilita a diminuição da ocorrência de erros na distribuição e melhora a segurança dos doentes bem como a gestão de stocks e custos com medicamentos nos hospitais.

Nesta atividade, da responsabilidade do armazém central, colaborei na preparação da medicação destinada aos Pyxis™ e acompanhei e colaborei na reposição do stock.

### **4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária**

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária destina-se aos doentes internados no CHCB e caracteriza-se por uma distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, onde, para cada doente, é preparado a respetiva medicação para um período de 24 horas [2, 3, 13].

À semelhança dos outros circuitos de distribuição, a distribuição em dose unitária é iniciada com uma prescrição médica que ocorre, maioritariamente, via informática [13]. A prescrição deve conter a informação acerca do doente (nome, data de nascimento e número de processo clínico), a identificação do médico prescritor e do serviço onde o doente se encontra internado, a terapêutica prescrita (designação do medicamento por DCI, indicação da dosagem, forma farmacêutica e via de administração) e a data da prescrição.

A prescrição informática traz algumas vantagens em relação à prescrição em papel, como a minimização de erros de interpretação e de transcrição e a possibilidade de aceder a mais informação sobre o doente (ex.: reações alérgicas, histórico de internamento, dieta, diagnóstico, outras patologias crónicas associadas) e sobre o medicamento (ex.: alertas de tempos de antibioterapia, de interações, de doses máximas, acesso ao Resumo das Características dos Medicamentos, RCM, e ao Prontuário Terapêutico). Ainda permite calendarizar a terapêutica (especialmente importante no caso da varfarina que tem esquemas semanais) e consultar o histórico de prescrição.

Após receção da prescrição, o farmacêutico procede à validação da mesma, através da análise de possíveis duplicações da terapêutica; dose, vias ou frequências incorretas; interações ou alergias. Para além disso, o farmacêutico verifica o cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do hospital e seleciona quais os medicamentos passíveis de enviar por dose unitária e quais os que são enviados por outro tipo de distribuição (ex.: medicamentos multidose como xaropes, inaladores, estupefacientes, hemoderivados, bolsas parentéricas) [13]. Sempre que houver alguma não conformidade ou dúvida na prescrição, é contactado o médico a fim de esclarecer a situação.

Após a validação das prescrições de cada serviço de internamento, o farmacêutico procede à emissão e impressão do mapa de distribuição para cada serviço, que consiste na lista de medicamentos prescritos a cada doente e que serve de base aos TDT na preparação da medicação. Aquando da emissão, os mapas de distribuição também são enviados para os sistemas semiautomáticos KARDEX e FDS [13]. O KARDEX é um sistema de dispensa de medicamentos, que de acordo com a terapêutica do doente vai indicando a localização dos medicamentos, a quantidade e o horário da toma. Já o FDS é um sistema que faz a reembalagem em dose unitária da medicação oral sólida que o doente faz (onde a cada doente corresponde uma manga com medicamentos orais reembalados). O uso destes equipamentos semiautomáticos reduz os erros e o tempo destinado à preparação da medicação do doente, assim como, melhora a qualidade do trabalho executado [2]. Contudo, quando são necessários produtos externos ao KARDEX ou que não possam ser reembalados no FDS, como a medicação que tem menos rotatividade, a de grande volume ou a que exige conservação no frio, a sua preparação em dose individual unitária tem de ser preparada manualmente por um TDT, que recorre ao stock de apoio do armazém 12.

A medicação em dose unitária de cada doente é acondicionada nas gavetas/cassetes que integram o módulo referente ao serviço onde o doente está internado. Dentro do mesmo módulo, as gavetas encontram-se ordenadas pelo número da cama do doente. Para além do número da cama, as gavetas estão devidamente identificadas com o nome do doente, data de nascimento, número de processo clínico, o serviço onde o doente se encontra internado e a data da dispensa da medicação. Quando existem doentes internados no mesmo serviço com nomes semelhantes, as respetivas gavetas são identificadas com a sinalética “nomes idênticos”, tendo em vista a minimização de erros na administração [13].

Cada gaveta tem quatro compartimentos relacionadas com a frequência de administração sendo que no primeiro coloca-se a medicação para tomar de manhã, no segundo a do almoço e no terceiro a do final do dia/noite, estando o último reservado para a medicação SOS [13]. Exceciona-se esta divisão no Serviço de Psiquiatria, na qual a última divisória está destinada também para a noite/ao deitar. Os medicamentos cujo volume é incompatível com as gavetas, são enviados em caixas próprias para o efeito identificadas com os mesmos elementos que identificam a gaveta da medicação do doente. Por sua vez, os medicamentos que necessitam de armazenamento de frigorífico são apenas retirados do mesmo imediatamente antes do envio aos serviços e transportados sem quebrar a cadeia de refrigeração. É ainda importante referir que cada medicamento também deve estar devidamente identificado com a DCI, dosagem, prazo de validade e lote [3].

Após a medicação estar inserida nas cassetes, estas voltam para a sala de validação juntamente com a caixa que contém a medicação do mesmo serviço e os farmacêuticos deste setor fazem a conferência/verificação quantitativa e qualitativa da preparação [13]. No final da verificação faz-se o registo das não conformidades para controlo de qualidade, sendo que

o que se pretende é que os erros de preparação sejam menores que 0,4%. Para além deste, ainda existem outros indicadores de qualidade referidos em anexo (Anexo 1).

Até ao momento da saída da medicação para os serviços é verificado sistematicamente se existem alterações feitas à prescrição inicial, altas de doentes, transferência para outros serviços ou novos internamentos. Desta forma, há uma atenção constante dos Farmacêuticos para a atualização da medicação até ao momento de entrega dos módulos aos respetivos serviços. Quando estas alterações ocorrem antes das cassetes seguirem para os serviços, as gavetas são imediatamente alteradas, mas caso os módulos já tenham sido entregues, os novos medicamentos prescritos aos doentes já internados ou a medicação dos novos internamentos segue individualizada, corretamente identificada, na caixa dos “Pedidos Urgentes”. A entrega desta caixa, tal como a dos módulos de cada serviço é da responsabilidade dos AO e deve ser feita nos horários pré-definidos. Fora deste horário pré-estabelecido, a entrega fica à responsabilidade do serviço requisitante.

Quando a farmácia encerra (19 horas), os enfermeiros têm de recorrer aos stocks de apoio de cada serviço. Caso não exista o medicamento no stock contactam o Farmacêutico de serviço. No caso de fins-de-semana ou feriados, a dose unitária deve ser preparada na sexta-feira ou dia anterior, respetivamente, em duplicado ou triplicado, mediante a necessidade e o serviço, identificando corretamente os módulos e as cassetes com o dia correspondente. Nestes casos, fica sempre um farmacêutico de serviço para assegurar a validação das alterações ou das novas prescrições e para atualizar a medicação [3].

Quando os AOs se deslocam aos serviços para entregarem os módulos desse dia, trazem os módulos entregues no dia anterior. Os medicamentos que não foram administrados aos doentes são devolvidos à farmácia nas gavetas/caixas de medicação, são contabilizados e revertidos aos SF. Este processo de revertência é efetuado por um TDT e é registado informaticamente por doente e por dia. Após a devolução é emitida uma lista das revertências, por serviço e por data de devolução e um AO procede à conferência da mesma, arrumando os medicamentos novamente no stock da sala da dose unitária [13].

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições e a preparação da medicação e de colaborar na conferência da medicação das gavetas/caixas e registar as não conformidades por cada serviço que verificava. Assim como satisfizer diversos pedidos urgentes e proceder às alterações na medicação à medida que iam aparecendo novas ou prescrições alteradas, sempre sob supervisão farmacêutica.

#### **4.4. Distribuição em Regime de Ambulatório**

A cedência de medicamentos em ambiente hospitalar para utilização em regime de ambulatório permite ao doente iniciar, ou continuar, o plano terapêutico fora do ambiente hospitalar [14]. No entanto deve existir sempre um acompanhamento/monitorização por

profissionais qualificados dado que, em muitos casos, estes medicamentos podem apresentar janelas terapêuticas estreitas ou efeitos secundários graves. Para além disso, estas terapêuticas normalmente são caras e deve-se assegurar o cumprimento do plano terapêutico prescrito [1, 2, 14, 15].

No CHCB 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, ainda, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB. Também se podem dispensar medicamentos biológicos a doentes de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo do Despacho nº 18419/2010 de 2 de dezembro [15]. A dispensa segue as normas da Circular Normativa nº 01/CD/2012 elaborada pelo INFARMED. E apenas os medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo conselho de administração podem ser cedidos em ambulatório. No CHCB consistem nos indicados por exemplo para as patologias do foro oncológico, do foro psiquiátrico, para a insuficiência renal crónica, Esclerose múltipla, Hepatite C, planeamento familiar e artrite reumatoide [15].

Fisicamente o ambulatório é uma sala individualizada da restante área da farmácia, constituída por uma área de atendimento que garante a privacidade do doente, uma zona de espera e uma zona de armazenamento com condições de temperatura e humidade adequadas para a conservação dos medicamentos. Esta última possui armários de armazenamento, um sistema robotizado de dispensa (Consis), duas câmaras frigoríficas e um cofre metálico com fechadura dupla para o armazenamento de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP). Semanalmente, o farmacêutico efetua a contagem dos medicamentos existentes em armazém e depois compara com o que está indicado no programa informático. Estes dados devem coincidir, mas quando isso não acontece deve-se perceber o porquê da discrepância e fazer-se as correções necessárias. Sendo um objetivo de qualidade desta área que o número de regularizações efetuadas no armazém 20 seja inferior a 3% (Anexo 1). Após a contagem, o farmacêutico faz o balanço das faltas e envia uma listagem ao armazém central, permitindo a posterior reposição das mesmas.

À semelhança dos restantes tipos de distribuição, a dispensa é efetuada apenas mediante prescrição médica (*online* ou em papel), seguindo-se a validação farmacêutica (confirmação da dose, quantidade, terapêutica anterior). Na prescrição médica tem que constar os seguintes elementos: identificação do doente e nº de beneficiário; data de emissão; designação dos medicamentos por DCI, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar até à próxima consulta ou duração prevista da terapêutica [15].

Quando a duração do tratamento é superior a um mês, a dispensa é efetuada parceladamente, sendo cada dispensa correspondente a um mês de tratamento, exceto para os anticoncecionais cuja dispensa pode ser efetuada para 3 meses ou para os doentes que

residam a mais de 25km do CHCB e não tenham possibilidade de se deslocar para efetuar o levantamento da medicação, esta pode ser enviada por correio para um período de tratamento de 2 meses. Contudo, este fornecimento apenas está autorizado para um número restrito de medicamentos cujo valor económico é abaixo dos 50 euros (ex.: anastrozol, bicalutamida, ciproterona, letrozol e tamoxifeno) [15].

No primeiro ato da dispensa sempre que possível deve ser o utente a dirigir-se aos SF, podendo, nas vezes subsequentes haver a cedência dos medicamentos a um representante. Quando a dispensa é efetuada ao doente, este deve ser identificado através do seu bilhete de identidade/cartão do cidadão ou cartão do hospital. No caso do representante, este deve mostrar a sua identificação e a do doente [15]. De forma a promover uma utilização correta e fomentar a adesão à terapêutica, ao dispensar a medicação ao doente, o farmacêutico deve ceder informação verbal reforçada com informação escrita simples e compreensível (por ex. através de folhetos informativos) [1, 15].

Após a dispensa da medicação, é efetuado o registo informático da medicação dispensada, para que esta seja abatida no stock. No caso das prescrições eletrónicas, neste processo basta introduzir o número de unidades dispensadas e o lote correspondente ao medicamento cedido e registar, no campo das observações, a data da dispensa, o nome da pessoa que levantou a medicação e o seu respetivo número de identificação. Já, no caso da prescrição ser em papel, o farmacêutico, para além de ter que criar uma prescrição online e transcrever a prescrição, ainda tem de escrever na mesma os elementos referidos anteriormente e pedir a assinatura do doente [15].

Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa, para detetarem possíveis erros de dispensa (principalmente ao nível do medicamento e da dosagem). Durante o meu estágio pude participar diariamente na conferência das dispensas, juntamente com o farmacêutico responsável. Após a conferência é necessário enviar para a faturação tudo o que for passível de ser faturado. A monitorização da correta imputação aos centros de custo constituiu outro indicador de qualidade desta área (Anexo 1).

Além da dispensa de medicamentos, o farmacêutico afeto a este setor exerce seguimento farmacoterapêutico dos doentes, avaliando desta forma a adesão à terapêutica do doente. Para isso faz o registo informatizado para cada patologia (esclerose múltipla, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, e medicamentos biológicos) e de acordo com o medicamento dispensado, do nome e número do processo do doente, da posologia, da data da última cedência e da data prevista para a próxima dispensa. Sempre que se verifique que determinado doente não está a cumprir com a terapêutica instituída (não levanta a medicação na data prevista) é elaborada uma notificação de não adesão e enviada ao médico [15].

Durante o meu período de estágio pude colaborar na notificação de não adesão de dois doentes bem como no seguimento dos doentes em tratamento para a Esclerose Múltipla. Para além do que já mencionei, semanalmente efetuei a contagem do stock (tanto para os medicamentos gerais como para os estupefacientes, hemoderivados e manipulados), pude observar a elaboração do pedido de reposição de stock e colaborei no processo de receção do mesmo. Para além disto, tive também a oportunidade de fazer várias dispensas sob supervisão farmacêutica e auxiliar no envio de medicação por correio.

## **4.5. Distribuição de Circuitos Especiais**

No CHCB fazem parte dos circuitos especiais os MEP e os hemoderivados. Estes circuitos também são da responsabilidade do farmacêutico do ambulatório. Os SF do CHCB efetuam a distribuição destes medicamentos para os serviços clínicos e no caso dos hemoderivados também para os doentes em regime de ambulatório.

### **4.5.1. Circuito dos Hemoderivados**

Os medicamentos hemoderivados consistem nos produtos que derivam do sangue ou plasma humano. Segundo a OMS, estes medicamentos são *“constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não se podem sintetizar por métodos convencionais, pelo que são obtidos de plasma de dadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação, sendo os principais: albumina, imunoglobulinas e fatores da coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protrombínicos)”* [16].

Os medicamentos derivados do plasma que podem ser dispensados em regime de ambulatório encontram-se devidamente legislados ou aprovados pelo Conselho de Administração e todo o processo de requisição, distribuição e administração encontra-se regulamentado pelo Despacho nº 1051/2000 de 14 de setembro [17].

Os SF do CHCB efetuam a distribuição de medicamentos hemoderivados para os SC à exceção do plasma fresco congelado, o qual é distribuído pelo serviço de Imunohemoterapia. A dispensa destes medicamentos é feita mediante a apresentação da prescrição médica efetuada em impresso próprio para o efeito (Anexo 3) [18]. Este impresso é constituído por duas vias, a “Via Serviço” e a “Via Farmácia”. O farmacêutico que recebe a requisição do hemoderivado confirma o correto preenchimento dos quadros A (Identificação do médico prescriptor e do doente) e B (requisição/justificação clínica), valida a prescrição (verifica a dose e quantidade) e em caso de dúvida ou não conformidade contata o médico prescriptor. Depois procede à dispensa do medicamento hemoderivado e preenche o quadro C (Registo de Distribuição) do referido impresso, no qual regista o hemoderivado fornecido, lote, laboratório de origem/fornecedor e número de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED. O registo é assinado e datado pelo farmacêutico e pela pessoa que levanta a

medicação. É importante referir que cada embalagem pertence apenas ao doente para o qual se requereu o medicamento, pelo que é imperativo que todas as embalagens que saem dos SF sejam etiquetadas com os dados do doente e do serviço requisitante [17].

A “Via Serviço” é enviada conjuntamente com o medicamento hemoderivado para a enfermaria do serviço requisitante e a “Via Farmácia” fica arquivada nos SF. O farmacêutico responsável pela dispensa procede, no final, à imputação informática do medicamento, ou seja dá saída do medicamento com o lote fornecido ao serviço clínico requisitante, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação. Cabe aos enfermeiros administrar o hemoderivado ao doente e preencher o quadro D (Registo de Administração). Quando o medicamento não é administrado por algum motivo, a medicação é devolvida aos SF num prazo de 24h. Esta devolução também é devidamente registada e assinada no quadro D [17].

Após o tratamento, a “Via Serviço” é arquivada no processo do doente e, posteriormente, o farmacêutico responsável por esta distribuição dirige-se ao serviço onde houve a administração do fármaco para avaliar a conformidade do registo de administração, permitindo garantir que o fármaco foi, efetivamente, administrado ao doente em questão, ou corretamente devolvido, encerrando o circuito de hemoderivados. Isto permite que, existindo um problema com um dos lotes, como uma doença infecciosa do dador desconhecida à data da administração, sejam facilmente identificados todos os doentes que receberam tratamento farmacológico com o lote em questão [17]. Dado a sua importância, um dos objetivos de qualidade relacionado com a distribuição destes medicamentos passa pelo encerramento do circuito de pelo menos 10 hemoderivados (Anexo 1).

No estágio neste setor, presenciei a distribuição de medicamentos hemoderivados para os SC do CHCB, realizei dispensa, preenchi o impresso da requisição, fiz imputação e ainda a reposição de stocks dos mesmos.

#### **4.5.2. Circuito dos Hemoderivados**

Consideram-se MEP, todos aqueles que contém como princípio ativo uma substância presente nas tabelas I-A, II-C e IV em anexo do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, que estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos [19, 20]. Estes medicamentos estão sujeitos a um circuito especial devido ao rigoroso controlo previsto por lei. Todos os movimentos efetuados nos serviços clínicos são efetuados num livro de requisições, correspondente ao anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, cujas folhas são constituídas por original e duplicado (Anexo 4) [21]. No caso dos SC onde os estupefacientes se encontram no Pyxis, o livro de registos é substituído por listagens impressas do sistema automático, conforme autorização do INFARMED [20].

Em cada SC, existe um pequeno stock destes medicamentos num cofre de dupla fechadura ou em gavetas próprias do Pyxis. Sempre que se faz um consumo de um MEP mediante prescrição

médica, é preenchido o livro de requisição (onde cada folha do livro apenas pode conter uma substância ativa), indicando para além do princípio ativo, a forma farmacêutica, dose e em cada administração, nome e processo do doente, quantidade administrada, data e Enfermeiro que administra. De seguida, um Enfermeiro ou Auxiliar dirige-se à farmácia com a requisição, corretamente preenchida e assinada pelo diretor do serviço ou por um substituto legal. Após validação, o Farmacêutico preenche, na requisição, a quantidade que forneceu, os lotes e a data em que o fez. Depois, a requisição deve ser assinada em local próprio por quem cede os MEP e por quem os recebe e são entregues os MEP em falta, por forma a perfazer o stock inicial. A requisição original permanece na farmácia e o duplicado acompanha os MEP para o serviço requerente. No caso dos SC cujos estupefacientes se encontrem no Pyxis™, a reposição é efetuada pelo Farmacêutico no próprio SC consoante o consumo efetuado [20].

No dia seguinte à cedência, as requisições do anexo X são todas conferidas pelo Farmacêutico, sendo entregues à assistente administrativa dos SF que envia ao INFARMED, trimestralmente, uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e de todos os movimentos de MEP [20].

Os SF do CHCB possuem dois armazéns para armazenamento dos MEP (armazém geral e o armazém do ambulatório) e em cada um destes, os MEP encontram-se armazenados em armário metálico de dupla fechadura específico para o efeito. E semanalmente é efetuada a conferência dos stocks dos MEP existentes nos dois armazéns. Sempre que é detetada uma não conformidade procede-se a uma análise detalhada, para o medicamento em causa, tendo em vista a deteção da causa e posterior correção. Mensalmente, o Farmacêutico responsável por este circuito dirige-se às enfermarias para proceder à contagem de todos os MEP presentes e verificar as respetivas validades. Caso haja medicamentos com validade curta, devem trocar-se por outros com validade superior e os primeiros devem ser encaminhados para serviços onde sejam consumidos com maior quantidade, evitando o desperdício [20].

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de colaborar na contagem dos stocks dos SF, na conferência das requisições de MEP e efetuar a sua imputação informática.

## **5. Setor da Farmacotecnia**

A Farmacotecnia é a área dos SF responsável pela produção de preparações farmacêuticas necessárias no âmbito hospitalar [1]. A sua existência é fundamental dado que muitos dos medicamentos comercializados não estão adaptados (ao nível da dose, da estabilidade e da formulação) e não são capazes de responder às necessidades patofisiológicas singulares de determinados grupos de doentes (nomeadamente no que diz respeito à idade, sexo ou patologia específica), ou, ainda, porque estes requerem condições especiais de manipulação (ex.: assepsia) ou têm de ser sujeitos a operações de reembalagem que garantam a sua correta utilização [1, 22].

As áreas destinadas à produção das preparações farmacêuticas devem ter em conta o tipo e o nível de exigência das preparações [22]. No caso do CHCB, o setor de Farmacotecnia compreende 5 áreas distintas:

- Preparação estéril de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos;
- Preparação estéril de soluções para nutrição parentérica e de outros medicamentos que exigem técnicas assépticas (ex.: colírios);
- Preparação de formas farmacêuticas não estéreis (manipulados);
- Acondicionamento de medicamentos em dose unitária (fracionamento e reembalagem);
- Purificação de água.

A preparação de citotóxicos e da nutrição parentérica é da responsabilidade dos farmacêuticos deste sector e as restantes são, na sua maioria, realizadas por TDT sob a supervisão de um dos farmacêuticos. Estas áreas têm lugar em 3 locais físicos distintos:

- Unidade de preparação de soluções estéreis, a qual é constituída por 2 Sistemas Modulares de Salas Limpas Misterium (um para a preparação de citotóxicos e outro para a preparação da nutrição parentérica e de colírios);
- Laboratório de Farmacotecnia, no qual se manipulam as preparações não estéreis e se faz a purificação de água;
- Sala de reembalagem, onde se encontram as máquinas de reembalagem automática e semi-automática.

Em cada um destes locais encontra-se armazenado todo o material de apoio e essencial às funções de cada área e os registos em papel de todos os procedimentos realizados.

## **5.1. Preparações estéreis de citotóxicos injetáveis e medicamentos biológicos**

Os medicamentos citotóxicos são utilizados no tratamento do cancro e de outras doenças como a artrite reumatóide ou esclerose múltipla. A destruição celular inespecífica torna estes fármacos altamente tóxicos pelo que, no caso dos injetáveis, a sua preparação e administração são de elevada responsabilidade e requerem formação específica [23, 24]. De modo a evitar exposições muito prolongadas, é uma prática do hospital promover a rotação do farmacêutico responsável pela preparação dos citotóxicos. Devendo-se, também, mencionar o tempo de laboração no registo diário das preparações produzidas.

A Farmacotecnia dispõem de uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos que permite diminuir o risco de contaminação dos profissionais de saúde, racionalizar o consumo de material e de citotóxicos e, conseqüentemente, diminuir os custos associados e aumentar

a qualidade das preparações. Esta unidade é constituída por um sistema modular de duas salas limpas: a antecâmara e a sala de preparação. A primeira é onde o manipulador se equipa, coloca o equipamento de proteção (bata, touca, máscara, cobre-sapatos e luvas) e efetua a lavagem e desinfeção das mãos. De acordo com o Manual de Farmácia Hospitalar, no CHCB são utilizadas batas impermeáveis de manga comprida com punho, máscara do tipo bico de pato e dois pares de luvas, onde o primeiro par deve cobrir completamente o pulso e estender-se por cima do punho da bata. A Sala de Preparação é onde está localizada a câmara de fluxo de ar laminar vertical e onde se efetua a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos injetáveis [23].

Para se poderem utilizar estas salas limpas, antes de se iniciar a preparação propriamente dita, deve-se acionar o sistema, limpar e desinfetar todas as superfícies com álcool a 70% e deixar estabilizar cerca de 30 minutos. No fim das preparações, este processo deve ser repetido novamente. A pressão e a temperatura são parâmetros que devem ser controlados e registados diariamente por um Farmacêutico num impresso elaborado para o efeito. É essencial que exista sempre uma pressão superior na área de preparação em relação à antecâmara, de modo a garantir que qualquer partícula de citotóxico que esteja presente na câmara permaneça nela aquando da abertura das portas. O controlo da temperatura também é importante para garantir a estabilidade química e microbiológica dos fármacos [2, 23].

Deve existir, ainda, um controlo microbiológico do ar da câmara (pela exposição ao ar de placas de cultura de crescimento bacteriano e fúngico), das superfícies (com recurso a zaragatoas), das luvas (pela impressão de “dedadas” em placas de cultura) e de um produto preparado na câmara, o qual, e uma vez que o laboratório que faz a análise das amostras não está preparado para manusear citotóxicos, é constituído, apenas, por água para injetáveis e soro fisiológico, sem citotóxico. Caso seja detetada alguma contaminação, os resultados devem ser comunicados à Comissão de Controlo de Infeções [2, 23].

A preparação de um citotóxico é sempre precedida pela prescrição médica, tendo por base protocolos de quimioterapia previamente estabelecidos por sociedades nacionais, europeias ou norte-americanas da área da oncologia. Atendendo à área de quimioterapia em que se inclui a patologia oncológica podem-se encontrar diversos protocolos que conjugam diferentes citotóxicos, com o intuito de combater a heterogeneidade e a resistência das células neoplásicas. Estes vêm dispostos por ordem sequencial de administração e a sua dose, depende da área de superfície corporal do doente [23]. Ao longo do meu período de estágio neste setor, deparei-me com os protocolos e terapêuticas sistematizadas na tabela do Anexo 5. Para além da terapêutica citotóxica ou biológica, os protocolos também são constituídos pela pré-medicação, prescrita para contornar os efeitos adversos provocados pela quimioterapia. Relativamente às náuseas e vômitos (provocados pela quimioterapia em geral), estes podem ser combatidos, por exemplo, com metoclopramida, ondansetrom e/ou dexametasona [25]. Para problemas mais específicos, podemos ter ainda outros fármacos,

como a atropina para contornar o problema da diarreia provocada pelo irinotecano, e a combinação de manitol e cloreto de potássio obrigatória na presença de cisplatina, devido à sua elevada toxicidade, nomeadamente nefrotoxicidade.

Diariamente, de manhã, os enfermeiros ligam para a Farmácia para confirmar se o doente faz ou não o tratamento nesse dia. De seguida, o Farmacêutico procede à validação da prescrição desse doente (verifica as doses prescritas e a adequação da terapêutica face ao diagnóstico, bem como do dia e do ciclo correspondente) e regista a hora do pedido de preparação. Este registo é importante, uma vez que o tempo decorrido entre a confirmação da prescrição e a entrega da terapêutica no Hospital de Dia constitui um indicador de qualidade, tendo sido definido como ideal um tempo de espera de menos de 2 horas (Anexo 1). É, também, impresso um mapa terapêutico em duplicado onde consta toda a informação crucial da prescrição como a identificação do serviço e do doente e o protocolo prescrito, com descrição da medicação a preparar e a periodicidade da mesma, de acordo com o ciclo de tratamento. O duplicado é agrafado ao saco da medicação que segue posteriormente para o Hospital de Dia e o outro é arquivado juntamente com o perfil farmacoterapêutico do doente, que contém os dados do doente e o seu histórico em termos de prescrição de citotóxicos [23].

Após a validação, segue-se a seleção dos medicamentos e das soluções de reconstituição e/ou diluição necessários, e o registo informático dos respetivos lotes, validades e quantidades. É emitido um rótulo para cada citotóxico onde é exigida a presença de pelo menos dois elementos identificativos do doente (nome, nº de processo clínico) e onde é realçado a amarelo fluorescente a palavra “citotóxico”, como forma de alerta [23]. De seguida a medicação é retirada da cartonagem e colocada num tabuleiro metálico e enviado para o interior da câmara de fluxo, através de uma janela de dupla porta com duplo encravamento (*transfer*), onde não é permitida a abertura das duas portas em simultâneo para não comprometer a qualidade do ar no interior da sala limpa. A cartonagem é colocada num local à parte, para no final do dia se fazer a contabilização dos medicamentos utilizados e, informaticamente, fazer o seu *imput* [23].

Todos os produtos devem ser manipulados com técnica asséptica. Logo, antes da sua colocação na câmara, devem ser pulverizados com álcool a 70%. Para maximizar a segurança na manipulação dos citotóxicos, durante a sua preparação deve-se [23]:

- Evitar a formação e inalação de aerossóis (através da utilização de gaze na junção do corpo da seringa com a agulha);
- Usar conexões *luer-lock* nos sistemas de perfusão;
- Utilizar sistemas que evitam agulhas sendo estas substituídas por perfuradores de soro e *spikes*;
- Usar seringas com capacidade superior ao volume a ser preparado;
- Evitar pressão positiva nos frascos.

Após a preparação dos citotóxicos, os mesmos são envolvidos com papel de alumínio (mesmo que não sejam fotossensíveis, para alertar os enfermeiros que já não é apenas soro ou glucose) e é colocado o rótulo respetivo, sendo posteriormente inseridos no *transfer* e retirados do mesmo com luvas próprias para a sua manipulação. Ao rótulo é ainda acrescentado uma etiqueta de acordo com a sinalética adotada no hospital no que diz respeito à agressividade tecidual do citotóxico preparado (vesicante, irritante, neutro/não agressivo). Todos os citotóxicos, são, então, sujeitos a um circuito especial de distribuição, sendo enviados para o serviço onde vai ser administrado, em maletas herméticas devidamente identificadas com “material citotóxico”, estantes e especificamente destinadas para o efeito. Juntamente com as preparações segue também a pré-medicação associada à prescrição [23].

Existe também um kit de emergência e normas escritas sobre as medidas a tomar em caso de acidente ou derrame do produto citotóxico. Quando estes existem, deve-se isolar a área e sinaliza-la corretamente, usar o equipamento de proteção individual e com ajuda de compressas, eliminar os resíduos para um contentor rígido estante próprio para material cortante.

Neste estágio observei a preparação de alguns citotóxicos para quimioterapia, e de outros medicamentos estéreis como por exemplo a preparação, mais especificamente a reconstituição com 10,3 ml de água para injetáveis da Aglucosidase alfa, administrada na doença de Pompe, por perfusão intravenosa uma vez de 15 em 15 dias. Tive a oportunidade de preparar uma suspensão para instilação intravesical de BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), usado na neoplasia maligna da bexiga. A preparação foi feita num sistema fechado constituído pelo saco com o solvente e o frasco com o pó a ser suspenso. O BCG deve ser administrado, ao doente, quando a bexiga está vazia, com o auxílio de um cateter, e a suspensão deve lá permanecer durante um período de 2 horas, durante o qual deve ter o máximo contacto possível com toda a mucosa da bexiga, por conseguinte, o doente deve mudar de posição regularmente. Após as 2 horas, o BCG deve ser eliminado pela urina [26].

Colaborei na preparação da pré-medicação de acordo com o protocolo de quimioterapia do doente. Também participei na atualização/elaboração dos perfis farmacoterapêuticos dos doentes. Fiz as contagens do stock relativo a este setor.

## **5.2. Preparações estéreis de soluções para nutrição parentérica e de outros medicamentos estéreis**

A Nutrição Parentérica (NP) consiste no aporte de macro (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos, vitaminas e minerais), adequados quantitativa e qualitativamente a cada doente, de modo a manter ou recuperar o seu estado nutricional [27]. A escolha do tipo de bolsa e dos aditivos a adicionar depende das

necessidades calóricas do doente. E esta avaliação é feita com base no peso, altura, índices fisiológicos e bioquímicos e co-morbilidades do doente [2].

No CHCB são utilizadas três tipos de bolsas de NP, com diferenças ao nível do aporte calórico e osmolaridade, duas destinadas à administração por perfusão endovenosa por veia central e a outra por veia periférica (ver no Anexo 6 a constituição detalhada de cada uma das diferentes bolsas) [28, 29]. Estas bolsas têm três compartimentos correspondentes aos três macronutrientes referidos, anteriormente, completamente separados até à reconstituição da bolsa, de forma a manter a estabilidade e integridade da mesma. Após reconstituição e a adição de oligoelementos, vitaminas e alanina-glutamina, em geral, o prazo máximo de utilização da preparação é de 7 dias em refrigeração (2-8°C) mais 2 dias à temperatura ambiente [29].

À semelhança dos citotóxicos, o circuito das bolsas de NP é iniciado pela prescrição das mesmas pelos diferentes serviços. As quais são, então, validadas pelo farmacêutico que deve fazer a verificação da necessidade de preparação, da composição, da via de administração (central ou periférica) e da velocidade de perfusão. Selecionam-se, depois, as bolsas de NP e os aditivos necessários para as preparar (localizados no armazém central). Faz-se, o levantamento dos lotes e validades, quer das bolsas quer dos respetivos aditivos, para registo informático, e emite-se a ficha de produção e o rótulo para cada bolsa preparada. Na ficha de produção é referida toda a informação relativa à bolsa e, posteriormente, é indicado a conformidade ou não da preparação e o tempo de preparação. Em caso de rejeição deverá ser escrito um relatório que será anexado à respetiva folha de registo descrevendo a não conformidade e justificando a não utilização da preparação. Já, o rótulo contém toda a informação necessária para a correta identificação do doente, da preparação, via de administração (sublinhado a amarelo), condições de conservação e validade [29].

Visto que as bolsas de NP também são preparações estéreis, a sua preparação exige condições semelhantes aos citotóxicos injetáveis, ou seja um Sistema Modular de Salas Limpas. Também aqui, ocorre um registo diário da temperatura e da pressão das duas salas de forma a garantir condições de trabalho ideais. A pressão no interior do sistema modular é positivo, sendo que a da sala de preparação é mais positiva que a da antecâmara de modo a evitar a entrada na área limpa de contaminantes vindos do exterior. Ao contrário dos citotóxicos, a câmara de fluxo de ar laminar é horizontal, o que maximiza a proteção do manipulado, contrariamente à de fluxo de ar laminar vertical que assegura a proteção do operador. Similarmente, a monitorização da qualidade procede-se através dos mesmos indicadores usados para as preparações de citotóxicos (mencionados no Anexo 2) [29].

Também o vestuário (farda limpa), equipamento de proteção (bata, touca, máscara, cobresapatos e luvas) e desinfeção das mãos na antecâmara, por parte do manipulador, é semelhante à que ocorre para citotóxicos, no entanto, como estas preparações têm um menor

nível de perigosidade para o manipulador, as luvas e a máscara são apenas cirúrgicas e a bata não é tão impermeável [29].

A superfície da câmara e do material, também devem ser desinfetados com álcool 70% antes e, no caso da superfície da câmara, também, depois de cada preparação. A câmara deve estar ligada 30 minutos antes do início da preparação e 20 minutos após esta ser concluída. A transferência das bolsas, dos aditivos e do restante material clínico necessário é feita pelo transfer, tal como nos citotóxicos. A preparação na câmara das bolsas de nutrição parentérica ocorre segundo as instruções do laboratório fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição, o tipo de aditivos e os limites máximos permitidos desses mesmos aditivos, para cada bolsa, de modo a evitar a sua precipitação. Por exemplo, no caso da bolsa de 1250 ml de administração por veia central, rompe-se o compartimento da glucose para que se misture com os aminoácidos, aditivam-se 10 mL de oligoelementos, rompe-se o compartimento dos lípidos, reconstitui-se as multivitaminas em 5 mL de água para injetáveis e aditivam-se à bolsa, concluindo com a adição de 100 mL de alanina-glutamina (caso seja prescrito) e tendo sempre que homogeneizar após cada adição. No final da preparação o material utilizado e os frascos vazios devem ser descartados corretamente [29].

Após a preparação, as bolsas são rotuladas, envolvidas em papel de alumínio fotoprotetor e colocadas na câmara frigorífica num local destinado para o efeito para depois serem distribuídas pelos auxiliares operacionais até aos serviços requisitantes.

No âmbito da preparação da nutrição parentérica e outros estéreis, ao longo do meu período de estágio, fiz o levantamento telefónico da necessidade de preparação de bolsas, tendo em conta a existência de bolsas em stock nas enfermarias, efetuei a preparação de diferentes bolsas de nutrição parentérica e preparei uma amostra para controlo microbiológico da câmara de fluxo de ar laminar horizontal (constituída por 5mL de glucose 5% e 5mL de água própria para injetáveis).

### **5.3. Preparações de formas farmacêuticas não estéreis**

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis é regulada pelos Decretos de Lei nº 90/2004 de 20 de abril, e nº 95/2004 de 22 de abril, e deve ser orientada pelas Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia de Oficina e Farmácia Hospitalar, aprovadas pela Portaria nº 594/2004 de 2 de julho [30]. Por forma a personalizar a terapêutica para alguns doentes específicos, como os doentes pediátricos, ou para suprimir algumas falhas a nível industrial de algumas formulações ou soluções, os SF necessitam de preparar algumas formas farmacêuticas não estéreis.

No laboratório o material é arrumado de acordo com o tipo de preparação para o qual vai ser usado. Sendo dividido nos armários, gavetas, estufa e zona de lavagem em material destinado para “Uso Interno” (ex.: o material usado para preparar suspensões) e “Uso externo” (ex.:

material usado para preparar uma pomada). Este cuidado permite minimizar as contaminações cruzadas das preparações. Também a água utilizada para as diferentes preparações difere. Se se tratar de uma preparação de uso interno é utilizada água própria para injetáveis, e se for uma preparação para uso externo é utilizada água purificada, obtida por um purificador.

Todas as matérias-primas adquiridas aos fornecedores têm de ser acompanhadas do respetivo boletim de análise e validadas por um farmacêutico [31].

Os medicamentos manipulados são preparados na sequência de um pedido de um serviço clínico ou de uma requisição de outro setor dos SF (neste caso, ambulatório ou dose unitária). Para os serviços clínicos, a dispensa dos manipulados é calendarizada, havendo dias pré-estabelecidos para cada serviço. Para além dos manipulados comuns, um determinado serviço pode também requerer preparações para fins de diagnóstico e/ou laboratorial. No caso de pedidos urgentes, a preparação efetua-se tendo por base uma requisição informática efetuada pelo setor dos SF, de acordo com a prescrição médica, com a indicação da duração do tratamento e planificação da dispensa [31].

O pedido de aquisição do manipulado é recebido e avaliado pelo farmacêutico responsável, ao nível da segurança do medicamento, nomeadamente, no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Posteriormente, é emitida a ficha de preparação e o respetivo rótulo, que se encontram informatizados e parametrizados. Antes de iniciar a preparação, o operador assegura-se de que tem junto a si todo o material e matérias-primas com prazos de validade em vigor para proceder corretamente à manipulação, e garante que todas as condições de limpeza e segurança estão asseguradas. Deve estar, também, devidamente equipado com máscara, touca, bata e luvas aquando da manipulação. É importante notar que todos os produtos inflamáveis ou com substâncias voláteis são preparados na *hotte* (câmara de exaustão), como é o caso do formol e do ácido acético [31].

Após preparação é necessário proceder ao controlo de qualidade do manipulado, através da realização dos ensaios de verificação, que irão depender das características do mesmo. A conformidade ou não conformidade com a informação disponível na ficha de preparação relativamente às características organolépticas (obrigatório para todas as preparações) e/ou pH (obrigatório para as formulações passíveis de administração por via oral, ótica ou oftálmica), entre outros, ditam se o manipulado é aprovado ou rejeitado. O registo informático de qualquer não conformidade na preparação de manipulados constitui um indicador de qualidade desta área, sendo que a meta é que estas sejam menos que 1,5%. Tal como o número de não conformidades, a receção e validação das matérias-primas também constitui um indicador de qualidade (Anexo 2).

Em caso de ser aceite, o produto é embalado segundo as especificações e devidamente rotulado. Cola-se também na embalagem final os pictogramas de segurança com o respetivo grau de toxicidade do manipulado (vermelho para elevada, amarelo para intermédia e verde para reduzida). Estes pictogramas tem como objetivo alertar os profissionais de saúde que contactam e manuseiam estes produtos, não sendo utilizados quando os manipulados são dispensados diretamente aos doentes em ambulatório, pois poderiam contribuir para a não adesão do doente. No caso das pomadas e outras preparações de uso externo é, ainda, colocado uma etiqueta de fundo vermelho a dizer “uso externo” [31].

Durante o estágio nesta área, acompanhei a preparação de uma pomada de Nitroglicerina 0,25% e Cinchocaína 0,25% (cujas informações constantes na Ficha de Preparação e rótulo encontra-se em anexo, Anexo 7), de uma solução aquosa de Bicarbonato de Sódio a 1,4%, para a preparação da pomada anterior, de uma suspensão de Nistatina e de soluções aquosas de formol 10% de acordo com as respetivas Fichas de Preparação. Contactei com a sinalética de segurança adotada para a sua rotulagem e colaborei na validação do boletim de análise da água destilada.

#### **5.4. Acondicionamento de medicamentos em dose unitária**

De forma a simplificar a preparação da dose unitária de medicamentos com grande saída e rotular mais corretamente medicamentos que não venham identificados unitariamente (com nome genérico, dosagem, forma farmacêutica, prazo de validade e/ou lote), procede-se à reembalagem dos mesmos. Esta só é permitida quando este processo não altera as características do medicamento, nomeadamente as características farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo e deve ser realizada de forma a assegurar a segurança e qualidade do medicamento [2, 32].

No CHCB, são reembalados medicamentos orais sólidos (cápsulas e comprimidos), a pedido dos serviços clínicos e destinados ao sistema de distribuição em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. A reembalagem assegura uma identificação completa e fácil do medicamento, num recipiente pronto a administrar, sem necessidade de manipulações e permite administrar ao doente somente a dose prescrita pelo médico. Esta é efetuada por um TDT, sob supervisão de um Farmacêutico, numa área apropriada e reservada a esse fim [32].

Os SF dispõem de um sistema automático (FDS) e um semiautomático (MSAR) de reembalamento, que garantem a estanquicidade, a proteção mecânica, da luz e do ar, a integridade e a atividade farmacológica da fórmula oral. Para ambos os equipamentos, é necessário proceder ao desblisteramento da embalagem primária original do medicamento e em nenhum deles se efetua a reembalagem de medicamentos termolábeis [32].

A FDS é utilizada para reembalar comprimidos e cápsulas contendo substâncias não citotóxicas, não termolábeis e não fotossensíveis. Para este equipamento poder laborar

necessita de ser previamente carregado com os medicamentos a reembalar. Este carregamento deve ser efetuado em condições adequadas de segurança e higiene, devendo para isso o operador usar touca, máscara e luvas. Após o carregamento das cassetes, no software introduzem-se os dados do medicamento (lote, validade, quantidade) e este atribui automaticamente a validade de 6 meses, contados a partir da data do enchimento, exceto se a validade original for inferior a este período, situação em que atribui a validade original. A diminuição do prazo de validade dos medicamentos reembalados é uma desvantagem inerente a este processo. O enchimento da casete de determinado medicamento apenas deve ser realizado após a saída de todo o conteúdo da mesma, de forma a garantir que não existe mistura de prazos de validade na casete [2, 32].

Quando se faz a reembalagem na FDS para os vários serviços clínicos, a manga é constituída por diferentes medicamentos individualizados de acordo com o doente a que se destina, permitindo maior rapidez e menor erro na preparação da medicação. Pelo contrário quando é feita para a distribuição em ambulatório ou dose unitária, a manga é constituída pelo mesmo medicamento individualizado o número de vezes necessário para satisfazer o pedido. Sempre que um produto é reembalado, deve constar no rótulo o nome genérico, dosagem, prazo de validade, lote e, desejavelmente, o nome comercial e código de barras [32].

Quando a manga é recolhida do equipamento deve ser verificada a existência de erros de reembalagem, sendo anotadas as não conformidades, que irão ser usadas como um indicador de qualidade. Além disso, o farmacêutico é responsável por validar, diariamente, todos os medicamentos que entraram no aparelho, verificando a lista diária emitida pela FDS dos fármacos carregados nas cassetes. Neste processo de validação o farmacêutico valida o medicamento introduzido (substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote e validade), cujas informações devem coincidir com os dados da cartonagem (a qual fica anexada no registo), a quantidade de unidades colocada na casete e a validade atribuída ao medicamento reembalado. Qualquer não conformidade detetada nesta validação é imediatamente corrigida juntamente com o técnico responsável pela operação e registada informaticamente, constituindo outro indicador de qualidade. Após o registo e correção de todas as não conformidades, procede-se ao arquivo em pastas próprias [32].

Os medicamentos fotossensíveis, citotóxicos, inteiros e fracionados (metades, terços e quartos de comprimidos divisíveis) são reembalados na MSAR. Contudo os comprimidos fracionados também podem ser reembalados na FDS sempre que a MSAR se encontre inoperacional. Na MSAR, vão-se introduzindo manualmente os medicamentos um a um à medida que este vão sendo reembalados. Após reembalamento, a libertação de um lote de reembalagem só pode ser feita após validação pelo farmacêutico que contempla a verificação integral das mangas produzidas, bem como de todos elementos do rótulo [32].

Nesta área do setor de farmacotecnia tive a oportunidade de auxiliar na validação, através do corte e colagem da cartonagem dos medicamentos no relatório diário do enchimento, efetuado no fim do dia, do que foi introduzido no FDS. Para além disso, tive também a oportunidade de acompanhar todo o processo de reembalamento tanto pela FDS como pela MSAR (da metformina 1000 mg e da varfarina 5 mg) e verificar a conformidade das mangas produzidas. Por último, assisti ao registo das discrepâncias de stock (regularização do stock), devido muitas vezes ao encravamento das cassetes da FDS ou contaminação dos medicamentos aquando o seu manuseamento e cuja monitorização constitui outro indicador de qualidade.

## 5.5. Purificação de Água

Constitui uma das áreas do setor da Farmacotecnia e baseia-se na obtenção de água purificada (livre de contaminantes) para ser utilizada posteriormente apenas para a preparação de manipulados de uso externo, como soluções de formol 10%, tintura de iodo, medicamentos de aplicação tópica externa, entre outros. Esta água é obtida através de um purificador denominado de “*Micromeg, Instant Purified Water, ELGA*”.

A embalagem com a água purificada deve ser rotulada e, no rótulo deve constar o serviço a que é destinada, o nome (“Água destilada”), a data e hora de preparação, condições de conservação e o purificador utilizado [33]. A validade da água obtida é de 24 horas, mas o ideal e aconselhável é a preparação da água imediatamente antes da sua utilização, minimizando assim o risco de contaminação. Anualmente, um laboratório externo efetua o controlo microbiológico da água purificada nos SF, visando a pesquisa de Coliformes totais, *Enterococcus spp.* e *Legionella spp.*. Os resultados das análises obtidos são devidamente arquivados. No caso de se obter um resultado positivo neste controlo é necessário tomar medidas interventivas apropriadas, como a suspensão do fornecimento da água purificada ou mudança dos filtros do purificador [33].

## 6. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica é a área da Farmácia que diz respeito à ciência e prática do uso racional do medicamento, na qual os farmacêuticos providenciam cuidados que otimizam a terapia medicamentosa e promovem a saúde, bem-estar e prevenção da doença. A prática da Farmácia Clínica oferece uma orientação nos cuidados de saúde, assegurando resultados ótimos na terapia, graças aos conhecimentos e experiência dos farmacêuticos [34]. Desta forma, este é um conceito que permite que o farmacêutico não tenha apenas um papel no fabrico e dispensa de medicamentos, mas que intervenha em equipas multidisciplinares para melhorar a eficiência da terapêutica de cada doente [1, 35]. O farmacêutico clínico assume várias responsabilidades, entre as quais [36]:

- Fomentar a utilização do Guia Farmacoterapêutico;

- Controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito;
- Monitorizar a utilização de medicamentos, nomeadamente a nível da biotecnologia e antirretrovirais;
- Acompanhar a nutrição artificial;
- Integrar visitas/reuniões clínicas;
- Monitorizar níveis séricos de fármacos;
- Colaborar na elaboração de guidelines e protocolos.

A aplicação deste conceito encontra-se especialmente presente no setor de distribuição por dose unitária aquando da validação da prescrição médica, com o registo das Intervenções Farmacêuticas e o acompanhamento dos farmacêuticos nas visitas médicas às enfermarias.

## 6.1. Intervenções Farmacêuticas

A intervenção farmacêutica denomina todas as ações da qual o farmacêutico participa ativamente, incluindo nas tomadas de decisão, na terapia dos doentes e na avaliação dos resultados. A intervenção farmacêutica ocorre quando o farmacêutico monitoriza a farmacoterapêutica de um doente e identifica e resolve problemas relacionados com os medicamentos [37].

No CHCB as intervenções farmacêuticas são registadas numa base de dados em Access. Neste sistema são registadas as intervenções efetuadas por todos os Farmacêuticos das diferentes áreas da farmácia hospitalar e que vão desde do ajuste de doses e alterações na via de administração feitas, maioritariamente na distribuição por dose unitária, até ao aproveitamento de bolsas de nutrição parentérica de doentes para as quais foram suspensas na farmacotecnia. O registo inclui [38]:

- Data;
- Medicamento;
- Identificação do interveniente (ex.: médico, enfermeiro, doente);
- Tipo de intervenção (ex.: dose, frequência, duração de tratamento, alternativa terapêutica, via de administração, interação, diluição/estabilidade, duplicação terapêutica, introdução de novas dosagens, sinalização de oportunidades, outra);
- Aceitação da proposta;
- Impacto de qualidade e económico;
- Observações;
- Farmacêutico responsável e colaborante.

Este sistema permite quantificar e classificar o trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos e emitir relatórios por tipo de intervenção, por número de propostas aceites, por impacto económico, etc. [38].

## **6.2. Visitas/Reuniões Clínicas**

O conceito de Farmácia Clínica implica que o farmacêutico deva estar junto ao doente, integrando a equipa multidisciplinar que acompanha a visita médica, de forma a fazer um seguimento mais atento e próximo e a prestar apoio contínuo aos médicos e enfermeiros dos vários SC [3]. A existência desta equipa multidisciplinar promove um cruzamento de conhecimentos e de pontos de vista que beneficia tanto o doente como a instituição. Sendo, a função do farmacêutico a de assegurar, mediante o perfil clínico do doente, que a medicação dispensada é a mais adequada possível.

Esta participação permite que o farmacêutico emita a sua opinião acerca da terapêutica instituída ao doente (posologia, forma farmacêutica e via de administração), colabore na prevenção e deteção de efeitos secundários, interações farmacológicas, estados de desnutrição ou de carências nutricionais, vigilância do cumprimento de protocolos terapêuticos instituídos ou na deteção da necessidade da sua implementação, permitindo uma contribuição mais eficaz do farmacêutico na racionalização da terapêutica e na melhoria da qualidade dos cuidados prestados [5].

No CHCB, as visitas clínicas ou reuniões realizam-se semanalmente, em dias predefinidos, e para além do farmacêutico participam médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos e nutricionistas. Estas estão implementadas nos serviços de Gastrenterologia, Cirurgia 1 e 2 e Medicina 1 e 2. Sendo que para a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais em vez de uma visita clínica, são realizadas reuniões onde se expõe o historial clínico dos doentes e se debatem questões relacionadas com o seu diagnóstico e evolução, a sua terapêutica, o seu ambiente social e outros aspetos que possam ser relevantes. Os objetivos destas visitas consistem no aumento do acompanhamento das terapêuticas e da interligação com os serviços, pelo que para os SF o número de visitas acompanhadas pelos farmacêuticos constitui um indicador de qualidade dos serviços prestados pela farmácia (Anexo 1).

Durante o meu período de estágio acompanhei as várias visitas clínicas aos serviços, assistindo, por exemplo ao papel do farmacêutico no controlo do tempo de antibioterapia.

## **6.3. Informação sobre os Medicamentos**

Atendendo ao aparecimento constante de novos medicamentos no mercado, à complexidade dos esquemas terapêuticos e à falta de informação inerente, podem surgir dúvidas ou desconhecimento por parte de outros profissionais de saúde e, por isso, o farmacêutico, como especialista do medicamento, deve ser responsável pela cedência de informação e aconselhamento, tanto ao doente como a outros profissionais de saúde. Esta informação irá ser um elemento preponderante na tomada de decisão e um fator decisivo para uma seleção correta dos medicamentos assim como para a sua utilização racional [34].

No CHCB dado a sua dimensão e complexidade existe um Núcleo Local de Informação (NLI) integrante dos SF que proporciona resposta a questões relacionadas com medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos realizadas tanto por profissionais de saúde como por doentes [39]. Esta informação pode proceder-se de uma forma ativa ou de uma forma passiva.

A informação ativa é aquela que é realizada por iniciativa própria dos SF, quando estes detetam necessidades ou interesses específicos de informação sobre os medicamentos. Sendo exemplos a informação sobre medicamentos cedida pelos farmacêuticos na base de dados na intranet (ex.: fichas de segurança dos produtos farmacêuticos utilizados no hospital) e que qualquer profissional de saúde que trabalhe no hospital pode consultar, os folhetos informativos destinados aos doentes em regime de ambulatório, as publicações na forma de artigos, as comunicações orais e a Newsletter que circula no CHCB.

Por sua vez, a informação passiva consiste na resposta direta às questões colocadas por outros profissionais de saúde ou doentes. E neste âmbito, os SF do CHCB possuem uma base de dados informática, onde são registadas todas as informações que são fornecidas pelos farmacêuticos, sendo indicada a questão que foi colocada, a respetiva resposta (clara e objetiva), as fontes bibliográficas consultadas, o profissional de saúde requerente, o farmacêutico responsável pela prestação da informação e também o tempo de demora de resposta. Após ouvir a questão, o farmacêutico deve pesquisar no sistema de registo de informação se essa questão já surgiu anteriormente. Se a questão já foi colocada anteriormente e devidamente registada, basta apenas consultar a resposta que foi dada. Se, por outro lado, a questão nunca foi colocada, é necessário recorrer a métodos de pesquisa em fontes fidedignas e com valor científico de modo a garantir uma resposta válida e adequada. Após o fornecimento da resposta, esta intervenção deve ser então registada no sistema de registo de informação de modo a ser fácil a sua recuperação, se necessário [39].

Como objetivo de qualidade deve-se aumentar o registo das informações cedidas e diminuir o tempo de resposta às questões (Anexo 1). Ao longo da minha prática, constatei que no setor de dose unitária é muito frequente os profissionais de saúde ligarem com inúmeras questões. Tendo tido a oportunidade de colaborar no esclarecimento de algumas delas (Tabela 2).

*Tabela 2. Questões às quais colaborei na elaboração da resposta.*

Questão	Qual a estabilidade do pó para solução injetável de Pantoprazol 40mg após suspensão?	Qual o espectro de ação do Batoban?	O suplemento hipercalórico/proteico em pasta é isento de lactose?
Resposta	12 horas	Bactérias, fungos e vírus	É isento
Referência	[13]	[14, 15]	[16]

A fim de incentivar e fomentar uma política de atualização e partilha de conhecimentos entre os profissionais de saúde, foram implementadas, no CHCB, sessões clínicas que se realizam semanalmente, subordinadas a temas atuais e de importância relevante para todos os profissionais de saúde. Neste sentido, tive também possibilidade de assistir em algumas destas sessões clínicas durante o meu período de estágio, nomeadamente sobre Reumatologia, a Unidade de Psicologia e Nutrição/atividade física.

## 6.4. Farmacovigilância

Os medicamentos não são inócuos nem absolutamente seguros, pelo que é necessário a implementação de um programa de Farmacovigilância que obriga à notificação de todos os efeitos adversos relacionados com medicamentos [40]. Segundo o Sistema Nacional de Farmacovigilância, a Farmacovigilância é a *“ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou de quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos”* e que *“tem por objetivo promover a utilização segura e eficaz de medicamentos, particularmente através da disponibilização de informação atempada aos doentes e aos profissionais de saúde, contribuindo assim para a proteção da saúde pública”* [41].

A principal ferramenta da Farmacovigilância é a notificação espontânea de suspeitas de reações adversas com os medicamentos (RAMs) pelos profissionais de saúde, e esta pode conduzir à [42]:

- Deteção de novas reações adversas medicamentosas;
- Alteração da frequência de reações adversas já conhecidas;
- Identificação de novas interações medicamentosas;
- Questões associadas ao modo de utilização do medicamento;
- Melhor conhecimento do perfil do medicamento.

O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal, avaliando as eventuais RAM e implementando medidas de segurança sempre que necessário. Uma RAM pode ser definida como *“qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas”* [36]. E todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares têm a obrigação de as notificar [3], principalmente [36]:

- Todas as suspeitas de reações adversas medicamentosas (RAM) graves, mesmo que já descritas;
- Todas as suspeitas de RAM não descritas mesmo que não sejam graves;
- Todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves).

As notificações são feitas através do preenchimento do impresso de Notificação de RAM do portal de Notificação de RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância do INFARMED [41]. Se a notificação for realizada em papel, deve-se enviar uma cópia para a CFT e o original para o Sistema Nacional de Farmacovigilância do INFARMED [36].

Para além deste sistema de notificação espontânea de RAM, foi também implementado no CHCB um sistema de farmacovigilância ativa que consiste na monitorização de novos fármacos introduzidos na instituição, medicamentos de monitorização adicional e os medicamentos de alto risco. Um objetivo de qualidade neste âmbito consiste na monitorização do número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa (Anexo 1).

Além das RAM, devem ser também notificadas aos SF todas as suspeitas de erros de medicação, documentadas através de um impresso próprio. Erro de medicação é qualquer ocorrência evitável que pode causar uso inapropriado do medicamento ou dano para o doente, enquanto o medicamento se encontra sob o controlo do profissional de saúde, doente, ou consumidor [36].

Embora durante o período de estágio não tenha tido oportunidade de notificar RAM ou erros de medicação, tomei conhecimento de todo o processo inerente e consultei a cópia dos impressos de notificação de RAM na posse da CFT.

## 7. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica estuda as concentrações de um fármaco no organismo ao longo do tempo através de determinações analíticas de concentrações séricas do fármaco [43]. Esta monitorização das concentrações permite administrar a dose necessária de um determinado fármaco sem o risco de sobredosagem ou subdosagem, que em certas classes de medicamentos como os de índice terapêutico estreito ou com grande variabilidade do comportamento cinético (ex.: vancomicina, gentamicina) é de grande relevância [3]. Deste modo, é aplicada com o objetivo de individualizar e otimizar o tratamento farmacológico de forma a maximizar a eficácia terapêutica e a minimizar a toxicidade [44].

No CHCB, a proposta de controlo terapêutico individualizado pode ser feita pelo farmacêutico ou pelo médico através do preenchimento de um impresso específico [43], sendo necessário avaliar o momento da colheita das amostras de sangue, que são, depois, enviadas para análise ao laboratório de Patologia Clínica do CHCB. Posteriormente, o farmacêutico interpreta o resultado analítico segundo critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, que requerem a seguinte informação [44]:

- Dados demográficos do doente (idade, peso, altura, sexo);

- História farmacoterapêutica (data de início, duração, via de administração, dose e frequência);
- Dados laboratoriais (creatinina sérica);
- Concentrações séricas (pares concentração/tempo);
- Informação clínica, se necessário (ex.: insuficiência renal).

Para elaborar uma proposta de regime posológico, o farmacêutico determina os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente (volume de distribuição, constante de eliminação e tempo de semi-vida) através do programa informático Abbottbase PK System. Depois estima os valores de concentrações plasmáticas máxima (pico) e mínima (em vale) segundo o método *bayesiano* usando o mesmo programa. Esta estimativa também pode ser feita pelo método de regressão linear e pelo método de regressão não linear. Por fim, regista toda a informação no impresso de monitorização, compara as concentrações obtidas com a concentração real e envia o impresso de monitorização com a proposta do novo (se aplicável) regime posológico ao serviço clínico, deixando uma cópia arquivada nos SF [43, 44]. Sendo o objetivo de qualidade, implementado no âmbito da Farmacocinética, o aumento da percentagem de propostas aceites (Anexo 1).

No decorrer do estágio, tive oportunidade de acompanhar o seguimento dos níveis séricos de uma doente de 80 anos e 70 Kg medicada com vancomicina 1000 mg de 12/12 horas devido a uma infeção por *Enterococcus spp.*. A concentração máxima de vancomicina na colheita foi de 18,2 µg/mL e a estimada foi de 19,84 µg/mL. Atendendo à margem terapêutica da vancomicina (concentração mínima de 5-15 µg/mL e máxima de 20-40 µg/mL) [44] e aos parâmetros farmacocinéticos da doente (volume de distribuição de 0,211 L, constante de eliminação de 0,0436 e um tempo de semi-vida de 15,9h), foram testados os esquemas posológicos indicados na Tabela 3.

Tabela 3. Esquemas posológicos testados para a vancomicina através da aplicação Abbottbase PKS.

Regime Posológico de Vancomicina		Concentração máxima	Concentração mínima
Dose	Frequência		
500 mg	12/12 h	28,46 µg/mL	12,89 µg/mL
600 mg	12/12 h	34,16 µg/mL	15,47 µg/mL
1000 mg	12/12 h	56,93 µg/mL	

Após a obtenção dos vários valores dos diferentes esquemas, estes devem ser devidamente analisados, devendo-se ter em atenção o tipo de infeção, a resposta ao tratamento (febre, leucócitos, PCR), controlo de creatinina, fatores de risco do doente, evolução clínica do doente, etc. [44]. Neste caso em particular, o melhor esquema terapêutico escolhido pelo Farmacêutico foi o de 500 mg de vancomicina de 12 em 12 horas.

## 8. Ensaio Clínicos

Os SF constituem um dos elementos básicos que permitem otimizar a gestão dos medicamentos em investigação, assim como garantir a máxima segurança e eficácia dos estudos [5]. A realização de Ensaio Clínicos de medicamentos para uso humano passou a ser regulada pelo Lei n.º 21/2014 de 16 de abril. Segundo esta lei um EC é *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”* [45].

No CHCB, fisicamente o setor dos EC tem lugar num gabinete individualizado da restante farmácia destinado ao atendimento dos participantes do ensaio. Este é constituído por suporte informático e dois armários fechados. Sendo existem locais distintos para [46]:

- Armazenar a medicação experimental propriamente dita;
- Armazenar a medicação devolvida pelos participantes do ensaio até esta ser recolhida pelo promotor;
- Armazenar toda a documentação necessária, nomeadamente registos de temperatura, legislação, etc.;
- Armazenar a medicação termolábil.

Com o intuito de controlar, de forma mais rigorosa, o decorrer dos EC foi criada a Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Este é um organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, tem como objetivo assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos EC e de garantir a mesma junto do público, a quem compete, em regra, emitir o parecer único [45].

Um EC apenas pode começar após avaliação e autorização prévia do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados. Após aprovação da realização do ensaio clínico, o promotor deve primeiro reunir-se com os farmacêuticos envolvidos de forma a disponibilizar toda a informação e documentação necessária relativa aos procedimentos a efetuar durante o ensaio clínico, nomeadamente a receção, armazenamento, preparação, dispensa e possível devolução dos medicamentos experimentais, gerando-se documentos internos de controlo. Estes documentos compreendem um Resumo do EC com todas as informações relativas ao ensaio em curso, um Diário do EC onde é registada a receção ou dispensa de medicamentos e um Registo de Stocks, que fornece informação sobre a localização de todos os lotes recebidos, isto é, se ainda não foram

fornecidos, o doente a quem foram alocados ou já se foram devolvidos [46]. O farmacêutico num EC é responsável [3, 46]:

- Por participar nas reuniões que envolvam as equipas de investigação;
- Por organizar a documentação necessária e exigida por lei;
- Por definir os procedimentos internos para cada EC;
- Por avaliar os dossiers relativos a cada EC;
- Pelo controlo do circuito do medicamento de EC (receção da medicação e armazenamento em local apropriado, preparação, dispensa de acordo com a prescrição que recebe e devolução da medicação);
- Pela gestão de toda a medicação experimental (manutenção do registo de dispensa, inventário, devolução ou inutilização com datas, quantidades, número de lotes prazos de validade e ainda os registos de temperatura nos locais de armazenamento dos medicamentos experimentais);
- Pela transmissão de toda a informação aos intervenientes no EC, no momento da dispensa, de modo a garantir o cumprimento do protocolo, no que respeita à adesão terapêutica e à segurança do participante. Deve informar também que o doente deve devolver as embalagens vazias e a medicação sobrante na próxima reunião;
- Pelo esclarecimento de dúvidas a outros profissionais de saúde relativamente aos EC,
- Pelo registo das RAM observadas durante o EC;
- Por arquivar toda a documentação, após término do EC, durante pelo menos 15 anos.

Os participantes recrutados para os EC, de acordo com o perfil pretendido, devem apresentar uma declaração escrita onde deixam explícito o seu consentimento em relação à participação neste processo. Devem ser registados o pedido, a chegada e a dispensa dos medicamentos, o seu respetivo lote e o seu prazo de validade.

Atualmente, os serviços farmacêuticos do CHCB participam em cinco EC nas áreas de cardiologia, diabetes e hematologia.

## 9. Conclusão

Ao longo do meu período de estágio pude adquirir conhecimentos práticos e constatar o importantíssimo papel do farmacêutico hospitalar na promoção da prestação de melhores cuidados de saúde e na garantia do uso racional do medicamento. Para além disto, pude constatar que toda a gestão e funcionamento dos SF do CHCB encontram-se de acordo com Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital da Ordem dos Farmacêuticos, e com o Manual da Farmácia Hospitalar do INFARMED.

## 10. Referências Bibliográficas

- [1] CRUJEIRA, R. (2008). *Relatório do 1º questionário nacional do programa do medicamento hospitalar*. Ministério da Saúde. Disponível em <http://www.acss.min-saude.pt/Projetos/ProgdoMedicamentoHospitalar/Apresenta%C3%A7%C3%A3o/tabid/171/language/pt-PT/Default.aspx>. Acedido a 17 de Fevereiro de 2015.
- [2] BROU, M. *et al.* (2005). *Manual da farmácia hospitalar*. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar do Ministério da Saúde. Gráfica Maiadouro.
- [3] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (1999). *Boas práticas de farmácia hospitalar*. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar.
- [4] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). Procedimento interno CHCB.PI.FARM.10 - Conferência de medicamentos/outros produtos farmacêuticos entrados nos serviços farmacêuticos. 2ª Edição.
- [5] CAVACO, A. *et al.* (2002). *Manual de apoio ao estágio de licenciatura - Farmácia comunitária e farmácia hospitalar*. Lisboa: Núcleo de Estágios da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- [6] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08 - Armazenamento e distribuição, actividades desenvolvidas*. 4ª Edição.
- [7] MECALUX (2015). *Impacto del FEFO/FIFO en el almacén*. Disponível em <http://www.mecalux.es/articulos-de-logistica/impacto-del-fefo-fifo-en-el-almacen>. Acedido a 19 de Fevereiro de 2015.
- [8] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.32 - Rotulagem de medicamentos*. 1ª Edição.
- [9] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.11 - Controlo de stocks, validades e conservação dos medicamentos nos serviços clínicos*. 1ª Edição.
- [10] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.11 - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos serviços farmacêuticos*. 2ª Edição.
- [11] FERNANDES, A. *et al.* (2011). *Evolução e contributo dos sistemas de distribuição de medicamentos para a segurança do doente*, Poster. Disponível em <http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2032/1/Evolu%C3%A7%C3%A3o%20e%20contributo%20dos%20sistemas%20de%20distribui%C3%A7%C3%A3o%20de%20medicamentos%20para%20a%20Oseguran%C3%A7a%20do%20doente.pdf>. Acedido a 18 de Fevereiro de 2015.
- [12] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.28 - Distribuição semiautomática (Pyxis™)*. 2ª Edição.
- [13] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.08 - Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos*. 2ª Edição.
- [14] INFARMED (2012). *Circular normativa - Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar*, Número 01.
- [15] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.04 - Dispensa de medicamentos em ambulatório*. 4ª Edição.
- [16] BAGA, F. (2013). Boletim do centro de informação do medicamento - Medicamentos derivados do plasma humano. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* nº 107. Disponível em

[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc7358.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc7358.pdf).  
Acedido a 16 de Março de 2015.

[17] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.05 - Circuito de medicamentos hemoderivados*. 1ª Edição.

[18] Despacho nº 1051/2000 de 14 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário do República nº 251/2000 - I Série. Ministério da Saúde.

[19] Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário do República nº 18/1993 - I Série A. Ministério da Justiça.

[20] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2014). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.26 - Circuito de estupefacientes e psicotrópicos*. 1ª Edição.

[21] Portaria nº 981/98 de 8 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário do República nº 216/1998 - II Série. Ministério da Saúde.

[22] LEMOS, L. (2011). Boletim do centro de informação do medicamento - Manipulação de medicamentos na farmácia hospitalar. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* nº 96. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc6279.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6279.pdf). Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.

[23] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.02 - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos*. 7ª Edição.

[24] LABROSSE, H., GILLES-AFCHAIN, L. e FAVIER, B. (2009). *Safe packaging and labelling of cytotoxic/hazardous drugs*. Hospital Pharmacy Europe, London. Disponível em <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/h-labrosse/safe-packaging-and-labelling-cytotoxicshazardous-drugs>. Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.

[25] INFARMED (2006). *Formulário hospitalar nacional de medicamentos*. 9ª Edição. Disponível em <https://www.infarmed.pt/formulario/frames.php?fich=ift>. Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.

[26] ANÓNIMO (2015). *BCG-medac, powder and solvent for suspension for intravesical use*. Disponível em [http://www.medac.de/medac\\_international/data/doc/SPC\\_BCG-medac.pdf](http://www.medac.de/medac_international/data/doc/SPC_BCG-medac.pdf). Acedido a 8 de Fevereiro de 2015.

[27] BRAUN (2014). *Nutrição parentérica*. Disponível em <http://www.bbraun.pt/cps/rde/xchg/cw-bbraun-pt-pt/hs.xsl/products.html?id=00020742200000000623>. Acedido a 3 de Fevereiro de 2015.

[28] INFARMED (2014). *Folheto informativo - NuTRIflex lipid especial emulsão para perfusão*. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=11054&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=11054&tipo_doc=fi). Acedido a 8 de Fevereiro de 2015.

[29] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2012). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.05 - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis nos serviços farmacêuticos*. 6ª Edição.

[30] Portaria nº 594/2004 de 2 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário do República nº 129/2004 - I Série B. Ministério da Saúde.

[31] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2012). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.12 - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis*. 5ª Edição.

- [32] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2012). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01 - Normas para a embalagem de medicamentos orais sólidos*. 5ª Edição.
- [33] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2011). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.13 - Preparação de Água Purificada nos serviços farmacêuticos*. 5ª Edição.
- [34] ELENBAAS, R. (2003). American college of clinical pharmacy (ACCP). In: DIPIRO, J. (Ed.) *Encyclopedia of Clinical Pharmacy*, 43-45.
- [35] ESCP European Society of Clinical Pharmacy (2011) *What is clinical pharmacy?*. Disponível em [http://www.escpweb.org/cms/Clinical\\_pharmacy](http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy). Acedido a 8 de Março de 2015.
- [36] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.31 - Farmacovigilância e farmácia clínica*. 2ª Edição.
- [37] AMARAL, M., AMARAL, R. e PROVIN, M. (2008). Intervenção Farmacêutica no Processo de Cuidado Farmacêutico, Revisão. *Revista Electrônica de Farmácia 2008*.
- [38] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.23 - Registo de intervenções farmacêuticas*. 1ª Edição.
- [39] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.06 - Processo de informação de medicamentos*. 1ª Edição.
- [40] SILVA, J. (2012). *Reações adversas a medicamentos, análise da base de dados do sistema nacional de farmacovigilância (SVIG)*. INFARMED. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/Relatorio\\_analise\\_dados\\_SVIG\\_2009\\_2011.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf). Acedido a 13 de Março de 2015.
- [41] PORTAL RAM Notificação de Reações Adversas (2012). *Sistema nacional de farmacovigilância*. INFARMED. Disponível em [https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp\\_tc=1396715&wmp\\_rt=render&requestID=8d30842b-067d-4e86-ae1e-5f10931c105e](https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp_tc=1396715&wmp_rt=render&requestID=8d30842b-067d-4e86-ae1e-5f10931c105e). Acedido a 13 de Março de 2015.
- [42] FRESENIUS Medical Care Portugal (s.d.). *Farmacovigilância*. Disponível em <http://www.fresenius-medical-care.pt/pt/responsabilidade/farmacovigilancia>. Acedido a 13 de Março de 2015.
- [43] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.30 - Processo de farmacocinética clínica*. 1ª Edição.
- [44] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.09 - Setor de farmacocinética clínica - procedimentos para os serviços farmacêuticos*. 1ª Edição.
- [45] Lei nº 21/2014 de 16 de abril. Diário do República nº 75/2014 - I Série. Assembleia da República.
- [46] SERVIÇOS FARMACÊUTICOS HOSPITALARES DO CHCB (2013). *Procedimento interno CHCB.PI.FARM.23 - Processo de ensaios clínicos*. 1ª Edição.

# Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

Atualmente, a farmácia comunitária é um local de prestação de cuidados de saúde que desempenha um papel na sociedade que vai para além da cedência de medicamentos e da produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário [1, 2]. Transformou-se num espaço de promoção de saúde e de prevenção da doença, ao prestar diversos serviços (ex.: medição da pressão arterial) com diferentes graus de complexidade, de acordo com as necessidades dos doentes e da população que serve [3].

A presença do Farmacêutico nestes estabelecimentos fundamenta-se no facto do uso racional do medicamento requerer a aplicação de um conhecimento técnico-científico aprofundado sobre as suas características intrínsecas do mesmo, interações e reações adversas [4]. Cabe ao Farmacêutico, como especialista do medicamento, a tarefa de aconselhar os utentes sobre a utilização correta dos medicamentos prescritos, orientar sobre os medicamentos de venda livre e fornecer a outros profissionais de saúde, incluindo os médicos, informações sobre os mesmos [5].

Após terminar o meu estágio no CHCB, iniciei o meu estágio na Farmácia Ferreira Janeiro (FFJ) na cidade de Albergaria-a-Velha. Neste tive a oportunidade de integrar uma equipa dinâmica que me apoiou e transmitiu todos os conhecimentos técnicos e práticos inerentes à atividade do Farmacêutico comunitário e de participar nas múltiplas tarefas que contribuem para o bom funcionamento de uma farmácia desde a gestão, receção de encomendas, até à dispensa, aconselhamento de medicamentos e prestação de cuidados de saúde.

## 2. Caracterização e Organização da Farmácia

### 2.1. Localização da farmácia

A instalação de uma farmácia num determinado local depende da acessibilidade da população aos medicamentos [6]. De acordo com a legislação portuguesa a instalação de uma nova farmácia processa-se após concurso público realizado quando determinados requisitos (presentes no Artigo 2 da Portaria 352/2012 de 30 de outubro) são preenchidos. Depois deste a abertura ao público só é possível após atribuição do respetivo alvará pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, o INFARMED [7, 8].

A FFJ localiza-se no largo da Alameda 5 de Outubro, no centro da cidade, junto a outros edifícios públicos como o Tribunal, a Câmara Municipal e o Cineteatro, o que torna esta localização privilegiada. Neste concelho existem mais duas farmácias, uma das quais

relativamente próxima. No entanto, considero que a FFJ tem uma afluência considerável de pessoas, que aumenta significativamente às quartas-feiras e sábados (dias de mercado).

A FFJ está aberta das 8h30 às 20h, sem interrupção para almoço, de segunda a sexta e das 8h30 às 13h aos sábados, cumprindo o período de funcionamento semanal mínimo definido no Artigo 2 da Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. Na semana em que a farmácia fica de serviço permanente, a farmácia encontra-se aberta até às 23h. A partir dessa hora e até as 8h30 do dia seguinte os atendimentos passam a ser realizados através de um postigo de atendimento noturno. A escala de turnos é estabelecida pela Associação Regional de Saúde (ARS) [9] e, neste caso, é alternado entre as 3 farmácias existentes. Neste seguimento, a FFJ assegura o serviço de atendimento permanente de segunda a domingo de 3 em 3 semanas.

## 2.2. Instalações Físicas da Farmácia

A organização do espaço exterior da FFJ está de acordo com o referido nas Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária e que passo a citar: *“Deverá ser garantida a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência (...) As farmácias devem ter um aspeto exterior característico e profissional, devendo ser facilmente visíveis e identificáveis”* [1]. Neste seguimento, do exterior da FFJ é possível ver-se o nome da farmácia em dois toldos, acompanhada da cruz verde luminosa e a presença de uma rampa de fácil acesso para utentes com mobilidade reduzida.

A FFJ apresenta duas fachadas envidraçadas que são utilizadas para divulgar produtos aos quais a farmácia queira dar mais destaque ou para dar informações importantes ao utente (ex.: campanhas/promoções a decorrer na farmácia). Entre estas fachadas situa-se a zona de entrada, onde se encontra afixado o horário de funcionamento da farmácia, os dias em que as várias farmácias estão em serviço permanente e a identificação da direção técnica da farmácia. Nesta mesma zona, a farmácia também possui o postigo de atendimento noturno.

Relativamente ao espaço interior, de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, as farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95 m<sup>2</sup>, e devem dispor, obrigatoriamente de uma sala de atendimento ao público, de um armazém, de um laboratório, de instalações sanitárias e de um gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços de saúde. Podem ainda dispor de outras divisões facultativas, como um gabinete da direção técnica ou uma zona de recolhimento [10]. No caso da FFJ, esta encontra-se dividida nas seguintes áreas:

### - Área de atendimento ao público

Este espaço caracteriza-se pela sua ampla dimensão e luminosidade. O utente ao entrar encontra armários envidraçados com produtos de puericultura, cosmética e de higiene corporal, organizados por gamas, e lineares com produtos capilares e de alimentação infantil.

Do outro lado, tem ao seu dispor cadeiras onde pode repousar enquanto aguarda pela sua vez e expositores de pensos rápidos, de biberões e tetinas e de produtos em promoção e/ou sazonais (como é o caso dos protetores solares). Esta zona também possui uma balança para determinação do peso, altura e índice de massa corporal (IMC) e um dispensador de água para uso gratuito dos utentes. Mais à frente existem 4 postos de atendimento independentes, cada um com o respetivo computador, caixa e impressora, que garantem ao utente as condições de privacidade necessárias.

Atrás do balcão, visíveis mas fora do alcance do utente, estão arrumados em prateleiras os colutórios, os suplementos vitamínicos e os produtos de venda sazonal (por ex.: Voltaren emugel®, Thrombocid®, Rhinomer®, Centrum®), atualizados periodicamente tendo em conta as situações de aconselhamento terapêutico mais comuns para a época do ano (por ex.: alergias, gripes, constipações, tosse, alterações gástricas ligeiras, entre outros). Por outro lado, material de penso, produtos de fitoterapia, produtos de higiene oral e os produtos de venda livre cuja rotatividade se mantém ao longo do ano, como é o caso da Aspirina®, do Ben-u-ron® ou do Cêgripe®, encontram-se distribuídos em gavetas abaixo destas prateleiras. Esta área também apresenta uma placa identificativa do diretor técnico da farmácia, de proibição de fumar, a informação sobre a existência de livro de reclamações e, visando a segurança da farmácia e dos utentes, um sistema de videovigilância.

#### **- Área de acondicionamento dos medicamentos**

É uma zona restrita atrás da área de atendimento, composta por várias colunas de gavetas móveis onde são armazenados os medicamentos de acordo com forma farmacêutica, ordem alfabética do nome comercial ou, no caso dos medicamentos genéricos, da DCI e do laboratório e por ordem crescente da dosagem.

Os comprimidos e cápsulas estão armazenados em módulos de gavetas comuns, enquanto que as soluções orais, os produtos de uso externo, os produtos de uso íntimo, os supositórios, as formulações injetáveis, as pomadas/cremes/géis, os produtos de uso oftálmico, os produtos nasais, os produtos auriculares, as pílulas, os pensos transdérmicos, os inaladores, os antibióticos, as pastilhas, as lancetas e tiras para o teste de glicémia, as suspensões orais, os laxantes, os antiácidos e os granulados encontram-se em locais separados.

Ainda nesta área encontra-se um frigorífico para os produtos que requerem a conservação no frio (2-8°C) e dois armários de armazenamento, um para os produtos de veterinária e outro para os produtos de nutrição e dietética.

#### **- Área de receção e conferência de encomendas e receituário**

Esta área está integrada na área anterior. Possui uma bancada com computador, leitor ótico e impressora, onde são criadas, conferidas e rececionadas as encomendas e feitas as devoluções e um armário onde são guardados os dossiers com as faturas dos fornecedores, as receitas conferidas e por conferir e a informação e documentação científica.

**- Área de atendimento personalizado**

É um espaço reservado destinado, principalmente, para a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a medição da pressão arterial, do colesterol e da glucose.

**- Escritório da direção técnica**

Onde são realizadas todas as atividades administrativas da farmácia. Serve simultaneamente de biblioteca da Farmácia.

**- Armazém**

É constituído por armários deslizantes que servem de apoio à área de acondicionamento, pelo fato de armazenarem os produtos de maior volume (como as fraldas e outros dispositivos médicos) e os excedentes dos medicamentos/produtos que não se conseguiram armazenar nos respetivos locais.

**- Laboratório**

É o local onde são realizados os manipulados e as pesagens de matérias-primas, de acordo com os procedimentos das boas práticas de fabrico [11]. Encontra-se devidamente equipado com o material mínimo obrigatório, enumerado na Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de dezembro [12]. É constituído por uma bancada branca, superfícies lisas e de fácil desinfecção, um exaustor, uma zona de lavagem de material e armários para armazenamento de matérias-primas e de todo o material.

**- Instalações sanitárias**

## **2.3. Recursos Humanos**

Segundo o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina (Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto) as farmácias devem ter, pelo menos, um Diretor Técnico e outro Farmacêutico, sendo que os Farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores. No entanto, estes podem ser coadjuvados por Técnicos de Farmácia ou por outro colaborador devidamente habilitado [13, 14]. A FFJ é constituída por 7 profissionais: o Diretor Técnico e Proprietário da Farmácia, um Farmacêutico, três Técnicos de Farmácia, uma Auxiliar de Limpeza e uma Contabilista, que trabalham com grande profissionalismo, ética e espírito de interajuda, sempre centrados no bem-estar e satisfação do utente.

A direção técnica da Farmácia é assegurada, em permanência e exclusividade, pelo Farmacêutico Diretor Técnico, mas este pode ser substituído em caso de ausência ou impedimento pelo Farmacêutico designado para tal. Ao Diretor Técnico compete [13, 14]:

- Assumir a responsabilidade pelos atos Farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;

- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação que regulamenta a atividade farmacêutica.

Por sua vez, o Farmacêutico tem as seguintes responsabilidades e funções [1]:

- Proporcionar saúde e bem-estar ao doente e ao cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança;
- Aconselhar sobre o uso racional dos medicamentos, monitorizar os doentes, entre outras atividades no âmbito dos Cuidados Farmacêuticos;
- Assegurar a máxima qualidade dos serviços que presta;
- Respeitar e aderir aos princípios enunciados no seu código de ética;
- Manter-se informado a nível científico, ético e legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente;
- Supervisionar, verificar e avaliar as tarefas delegadas no pessoal de apoio e garantir que estes possuem formação atualizada para as tarefas que desempenham.

Na FFJ, algumas funções dos colaboradores estão bem definidas e distribuídas, enquanto que outras são comuns e todos acabam por realizar, como é o caso da cedência e aconselhamento dos medicamentos. A conferência do receituário, a gestão dos produtos e o controlo dos parâmetros de qualidade, por exemplo, ficam mais a cargo do Farmacêutico e do técnico mais antigo e a receção das encomendas, o controlo dos prazos de validade e a organização da faturação são tarefas delegadas com maior frequência aos outros dois técnicos.

### **3. Informação e Documentação Científica**

O Farmacêutico, enquanto profissional de saúde ao serviço da população, deve preocupar-se não apenas com a correta dispensa do medicamento, mas também com a transmissão correta de informação, respondendo a todas as dúvidas colocadas pelo utente, de forma clara e esclarecedora. No entanto, tendo em conta a vasta informação existente é importante que o Farmacêutico saiba selecionar aquela que melhor qualidade oferece, sendo essencial o acesso

a literatura atualizada quer em suporte informático quer em papel. Para que tal aconteça, na FFJ existe, ao dispor de todos os colaboradores, uma biblioteca com todas as fontes consideradas de presença obrigatória, quer pelas BPF quer pelo Regime Jurídico das Farmácias de Oficina (artigo 37 do Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto), nomeadamente o Prontuário Terapêutico, o Resumo das Características dos Medicamentos e a Farmacopeia Portuguesa [1, 14]. O Simposium Terapêutico, o Índice Nacional Terapêutico, o Formulário Galénico Português e o Mapa Terapêutico também fazem parte desta biblioteca.

Assim, durante a cedência de medicamentos e mediante questões/dúvidas que surjam, todos os colaboradores da farmácia têm ao seu dispor, física e/ou eletronicamente, informação sobre indicações, posologias, interações e efeitos adversos de todos os medicamentos e produtos de saúde. E, ainda, informação sobre a preparação de manipulados, as participações dos medicamentos e as apresentações disponíveis para determinado princípio ativo. O software informático usado na farmácia (Sifarma 2000) também disponibiliza esta informação, compilada na Informação Científica de cada produto.

Existem ainda disponíveis publicações periódicas como a revista da Ordem dos Farmacêuticos, ou o Boletim Terapêutico do INFARMED e algumas estruturas de apoio como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos ou o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME), pertencente à Associação Nacional das Farmácias (ANF), que podem fornecer informação importante em tempo útil.

Durante o meu estágio na FFJ, consultei algumas vezes o Prontuário Terapêutico para saber por exemplo qual o princípio ativo do Singulair® e quais eram as suas indicações e a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português para perceber qual o procedimento mais adequado a adotar na preparação de uma solução de Ácido Bórico. Também contactei o CIM para averiguar a disponibilidade do Olcadil® no mercado português bem como as alternativas disponíveis ao mesmo e o CIMI (Centro de Informação do Medicamento do INFARMED) para obter a mesma informação para o Trofanil®.

## 4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

As farmácias podem fornecer ao público os produtos enumerados no Artigo 33 do Decreto-Lei nº 171/2012 de 31 de agosto. Esta lista inclui medicamentos, medicamentos genéricos, homeopáticos, fitoterapêuticos e produtos de saúde que não são medicamentos (por ex.: dispositivos médicos ou cosméticos). O Farmacêutico mais que ninguém tem o dever de conhecer as diferenças existentes entre cada um deles.

- **Medicamento:** *“toda a substância ou associação de substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou,*

*para exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [15].*

- **Medicamento de referência:** medicamento inovador cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente em ensaios Farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos [15].
- **Medicamento equivalente:** os medicamentos que contêm a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica [16].
- **Medicamento essencialmente similar:** medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica, com a mesma indicação terapêutica e para o qual, foi demonstrada bioequivalência (eficácia e segurança) com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados. É o caso dos medicamentos genéricos [15, 17, 18].
- **Medicamento homeopático:** medicamento preparado com base nos fundamentos da homeopatia, cujos métodos de preparação e controle estão descritos na Farmacopeia Europeia. São preparados a partir de substâncias que são submetidas a triturações sucessivas ou diluições seguidas de agitação ritmada, com finalidade preventiva ou curativa a serem administrados conforme a terapêutica homeopática [15, 19].
- **Fitoterapêutico/Medicamento à base de plantas:** *“qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substância ativa 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” [15].*
- **Matéria-prima:** *“qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo” [15].*
- **Preparado oficial:** *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa Farmácia comunitária ou em serviços Farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes” [15].*
- **Fórmula magistral:** *“qualquer medicamento preparado numa Farmácia comunitária ou serviço Farmacêutico hospitalar, seguindo uma receita médica e destinado a um determinado doente” [15].*
- **Produto Cosmético:** *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [20].*

- **Os dispositivos médicos** (por ex.: material de penso, seringas, termómetros, preservativos, fraldas, meias de compressão): *“instrumentos de saúde destinados para fins comuns aos dos medicamentos tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana, mas sem produzirem ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas”* [21].

Na rotina da farmácia são inúmeros os pedidos de utentes para verificar se um determinado produto de saúde ou medicamento se encontrava disponível na farmácia. Quando um profissional não sabe responder a estas questões pode recorrer ao Sifarma 2000, dado que cada produto tem uma ficha onde consta toda a informação relativa ao mesmo, incluindo o seu stock na farmácia. Se o produto não estiver disponível é possível ligar ao fornecedor para o pedir, caso o utente assim o deseje, ou ainda fazer a encomenda instantânea do produto através da Ficha do Produto do Sifarma.

#### **4.1. Classificação dos Medicamentos**

Os sistemas de classificação de medicamentos mais utilizados em Farmácia comunitária são a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

A classificação ATC é a adotada pela OMS e consiste na classificação dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e tendo em conta as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Desta forma, o grupo principal é representado por uma letra e corresponde ao grupo anatómico. O primeiro subgrupo corresponde ao grupo terapêutico e é representado por dois números; o segundo corresponde ao grupo farmacológico e é representado por uma letra; o terceiro corresponde ao grupo químico e também é representado por uma letra; e, por fim, o quarto subgrupo, referente à substância química, é representado por dois números. Por exemplo, o Paracetamol tem como código ATC o N02BE01 (N: sistema nervoso, N02: analgésicos, N02B: outros analgésicos e antipiréticos, N02BE: anilidas e N02BE01: paracetamol) [22].

A classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, aprovada no Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de março, com vista a uma primeira classificação oficial em Portugal, é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas finalidades terapêuticas. Os medicamentos são assim agrupados nas seguintes seções: medicamentos anti-infecciosos, sistema nervoso cerebrosinal, sistema nervoso vegetativo, aparelho cardiovascular, sangue, aparelho respiratório, aparelho digestivo, hormonas e outros medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas, aparelho locomotor, medicação antialérgica, nutrição, corretivos da volémia e das alterações hidroelectrolíticas, medicamentos usados em afeções cutâneas, medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas, medicamentos usados em afeções oculares, medicamentos antineoplásicos, medicamentos usados no tratamento de intoxicações, vacinas e

imunoglobulinas, meios de diagnóstico, material de penso, hermostáticos locais, gases medicinais e outros produtos [23].

Por outro lado, os produtos de saúde podem ser também classificados tendo em conta a forma farmacêutica, em comprimidos, aerossóis, pomadas ou xaropes, por exemplo. Isto é, de acordo com o estado final em que as substâncias ativas ou excipientes se apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado. Na FFJ, este tipo de classificação é a mais usual, sendo utilizada até para determinar o local de armazenamento dos produtos. Através do Sifarma 2000, pode-se consultar os produtos existentes através das outras duas classificações.

## **5. Aprovisionamento e Armazenamento**

Numa farmácia, as funções de aprovisionamento, armazenamento e gestão dos produtos são de grande importância, na medida que o bom funcionamento da farmácia depende, entre muitos outros fatores, de uma correta gestão dos stocks. Os stocks de medicamentos e outros produtos de saúde devem ser constituídos com base em diferentes critérios relacionados quer com a procura por parte dos utentes (hábitos, preferências, sazonalidade), quer com base em critérios económicos e logísticos. Assim, tendo em conta estas variáveis, é definido um stock mínimo e máximo para cada produto, que permita não só uma resposta em tempo útil às necessidades do utente, mas também uma boa rentabilidade financeira, evitando a acumulação dos produtos com pouca rotação e gastos desnecessários.

### **5.1. Encomendas**

#### **5.1.1. Aquisição dos Produtos**

Numa farmácia o aprovisionamento pode ser feito através da compra dos produtos ao armazenista/distribuidor ou diretamente ao fabricante/laboratório. Os distribuidores têm como principais vantagens o restabelecimento diário dos stocks, a facilidade de devoluções e a possibilidade da compra de um número reduzido de unidades, permitindo assim a gestão eficaz dos recursos da farmácia.

A escolha dos distribuidores baseia-se em critérios como a disponibilidade de produtos, a proximidade, qualidade dos serviços prestados (número de entregas diárias, da rapidez e eficácia nas entregas, facilidade no contacto para resolução de problemas), e oferta de melhores condições de negociação (datas limite de pagamento, menor custo do produto, descontos ou bonificações). Uma farmácia deve ter sempre dois ou três fornecedores para que possa escolher entre eles o que, de acordo com os critérios anteriores, oferece mais vantagens à farmácia e para que consiga adquirir nos outros os produtos esgotados ou que não são distribuídos pelo fornecedor principal. A FFJ trabalha diariamente com 2 armazenistas, a Cooprofar Farmácia e a Alliance Healthcare, sendo que a Cooprofar é o fornecedor de eleição

e a Alliance o fornecedor ao qual se recorre quando os produtos não estão disponíveis no primeiro.

As encomendas aos armazenistas podem ser feitas de diversas formas: recorrendo ao Sifarma 2000 (encomenda diária, manual ou instantânea), via online (através do *gadget* disponibilizado, neste caso pela Cooprofar) ou por telefone. Através do Sifarma, a encomenda diária é feita consoante com os stocks mínimos e máximos definidos antecipadamente para cada produto de acordo com as necessidades da farmácia. Quando um determinado produto atinge uma quantidade inferior à quantidade mínima predefinida para o stock, é gerado automaticamente um ponto de encomenda para o respetivo fornecedor, com um número suficiente de unidades que permita atingir o stock máximo. Este ponto da encomenda pode ser alterado antes de ser enviado para o fornecedor, sendo possível acrescentar ou retirar produtos. Já a encomenda manual é feita após aquisição de produtos (novos, com stock insuficiente na farmácia ou rateados) por via telefónica ou *gadget*. Como não se cria informaticamente a encomenda, para que, posteriormente, esta se encontre disponível no Sifarma 2000 e possa ser rececionada, é necessário criar a encomenda no *software*, inserindo o produto, o fornecedor e a quantidade encomendada. Por sua vez, as encomendas instantâneas são feitas através da Ficha do Produto do Sifarma 2000 e tal como a as encomendas por telefone ou *gadget*, são feitas normalmente durante o atendimento ao público, quando para determinado utente não existe quantidade suficiente de determinado produto, este se encontra esgotado ou é um produto novo que a farmácia não tem em stock.

Relativamente à aquisição de produtos mais específicos, como meias elásticas e de descanso que dependem das medidas do utente ou de outros produtos de ortopedia, a FFJ recorre diretamente ao fabricante. A encomenda direta ao fabricante também pode ser feita por intermédio dos Delegados de Informação Médica que se deslocam à Farmácia para apresentar os produtos do laboratório que representam. Normalmente, estas encomendas são realizadas em grandes quantidades de modo a permitir à farmácia benefícios económicos (descontos/bonificações). As encomendas feitas diretamente ao laboratório, normalmente, são efetuadas após ter sido feita uma análise, através do sistema informático, da rotação do produto nos últimos meses.

Durante o meu estágio na FFJ, fizeram-se algumas compras diretas ao fabricante, nomeadamente de medicamentos genéricos, de produtos de venda sazonal (por ex.: solares da Interapothek®) e de produtos de puericultura (por ex.: biberões e tetinas da Chicco®). E tive oportunidade de fazer inúmeras encomendas manuais, colaborar na elaboração de encomendas diárias e realizar encomendas instantâneas, por telefone e por *gadget*.

### **5.1.2. Receção dos Produtos**

As encomendas chegam à farmácia várias vezes por dia, de acordo com o pré-estabelecido com os fornecedores. Os produtos chegam em contentores de plástico acompanhados pela respetiva fatura ou guia de remessa (original e duplicado). Estas vêm devidamente identificadas com os dados da farmácia e do fornecedor, o número de fatura e a data. Apresentam a lista de todos os produtos encomendados (nome comercial, código nacional, forma farmacêutica, dosagem e número de unidades), a quantidade pedida e a enviada, desconto (quando aplicável), o imposto sobre valor acrescentado (IVA), os respetivos preços (Preço de Venda ao Público (PVP), Preço de Venda ao Armazenista (PVA) e Preço de Custo para a farmácia) e o valor total da fatura (somatório dos preços de custo de todos os produtos tendo em conta as quantidades encomendadas).

Primeiramente, deve-se confirmar se os produtos enviados estão de acordo com o que vem debitado na fatura, e de seguida dá-se a entrada dos produtos no sistema informático, iniciando-se sempre pelos produtos que necessitam de condições especiais de armazenamento como os que são armazenados no frigorífico (por ex.: insulinas, vacinas) de forma a preservar a sua estabilidade. Para dar entrada da encomenda no Sifarma 2000, entra-se no módulo “Receção de Encomendas”, faz-se o cruzamento do registo informático com a encomenda que se pretende rececionar, introduz-se o número de identificação da fatura e o respetivo valor económico da encomenda e depois, inicia-se a leitura ótica do código de barras de cada produto ou introduz-se, manualmente, o Código Nacional para a Prescrição Electrónica de Medicamentos (CNPEM).

Durante a receção propriamente dita, é necessário verificar o estado de conservação dos produtos, se as quantidades enviadas correspondem às faturadas, tendo em atenção à possível existência de embalagens bónus e se o medicamento já está reservado para algum utente (nestes casos, normalmente a venda já foi feita, é colocado um papel de aviso com o nome do utente e do produto que faltava e o stock do produto aparece negativo). Para além disso é fundamental confirmar e corrigir, sempre que necessário, a data de validade e o preço, tanto de custo como de venda ao público dos produtos. O prazo de validade que deve ser registado no sistema é o prazo mais curto tendo em conta as embalagens que estão a ser rececionadas e as embalagens do produto em stock. Relativamente ao preço de custo, ou seja, o preço que a farmácia paga pelos produtos ao armazenista, quando difere do indicado no Sifarma 2000, este deve ser corrigido. E o mesmo acontece para o PVP, o preço impresso na cartonagem de cada medicamento, quando não corresponde ao último marcado pela aplicação informática, é necessário atualizá-lo, no entanto, se houver outros produtos já em stock, deve-se confirmar o PVP desses produtos e, caso haja diferenças, manter o mais antigo. Como alerta de mudança de PVP de determinado produto, os medicamentos com novo PVP são envolvidos com um elástico para que quando os mesmos forem dispensados, a pessoa que o dispensa saber que o PVP no sistema informático tem de ser atualizado.

Todos os produtos cujo preço não conste na sua embalagem (produtos de venda livre) são marcados nas farmácias através do código de barras e do respetivo PVP. Este último é calculado tendo em conta o preço de custo à farmácia e a margem de comercialização, que varia de acordo com o artigo em causa e o IVA a que está sujeito (de 6 ou 23%). Um dos aspetos que pode influenciar a alteração destas margens é a rotatividade do produto ou as condições (bonificações, descontos) com que foi adquirido.

Após a receção da encomenda, o valor monetário obtido no sistema informático deverá corresponder ao debitado na fatura, assim como o número de unidades rececionadas. Os produtos em falta ou recebidos em quantidades inferiores às pedidas são transferidos para a Alliance, e caso existam produtos por marcar são impressos os códigos de barras dos mesmos. Depois é feita uma comunicação informática ao INFARMED dos produtos em falta, para que este possa estar alerta. As faturas são arquivadas e, posteriormente são enviadas para a contabilidade.

No que se refere aos medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, para além de constarem na fatura como os restantes produtos, estes são acompanhados de uma requisição, também esta em duplicado. Ambas as requisições devem ser carimbadas e assinadas pelo Diretor Técnico, sendo que o duplicado é reenviado para o fornecedor e o original é arquivado na farmácia durante o período mínimo de três anos. No caso da Alliance, estas requisições são fornecidas à farmácia mensalmente. Ao dar entrada de uma encomenda onde venham este tipo de medicamentos, no final da receção da encomenda aparece ainda um número (sequencial) que é automaticamente gravado pela aplicação informática e que permite rastrear posteriormente, de forma mais fácil, as entradas destes medicamentos na farmácia.

A receção de encomendas foi uma função que iniciei desde o primeiro dia e que fiz frequentemente durante o meu estágio. Esta incluiu a conferência dos produtos e dos respetivos preços, a marcação de preços dos produtos de venda livre e a verificação dos prazos de validade.

### **5.1.3. Armazenamento**

Após a receção e conferência de todos os produtos, estes são arrumados nos respetivos locais. Este é um passo extremamente importante dado que, um correto armazenamento não só garante a preservação de todas as propriedades físicas, químicas e farmacológicas dos produtos, como também permite responder prontamente e de forma mais eficaz às necessidades do Farmacêutico durante o atendimento.

Este armazenamento é feito primeiramente de acordo com as necessidades de conservação do medicamento e depois segundo o princípio *FEFO* para melhor gestão e controlo dos prazos de validade. Todas as áreas de armazenamento, incluindo o frigorífico, devem garantir as

condições de iluminação, humidade ( $\leq 60\%$ ) e temperatura ( $< 25^{\circ}\text{C}$  para produtos em geral e  $2-8^{\circ}\text{C}$  para produtos termolábeis) específicas dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. De forma a monitorizar a humidade e temperatura, a FFJ tem 2 termohigrómetros (um no frigorífico, outro com dois sensores, um no armazém e outro na área de acondicionamento dos medicamentos). Mensalmente, os valores registados são tratados informaticamente, permitindo obter as variações dos parâmetros em gráficos. Estes registos depois ficam arquivados na farmácia por um período mínimo de 3 anos [1, 15].

Desde do início também colaborei na arrumação dos medicamentos e produtos Farmacêuticos à medida que estes eram rececionados. Dada a diversidade de produtos que existem na farmácia, inicialmente, mesmo esta simples tarefa podia ser complicada, mas com o apoio de todos os colaboradores rapidamente me familiarizei com os locais armazenamento de cada medicamento e com a organização da Farmácia, anteriormente mencionada.

#### **5.1.4. Gestão dos Prazos de Validade**

A correta gestão dos prazos de validade é fundamental para garantir a segurança dos utentes e evitar perdas económicas para a Farmácia. O controlo dos prazos de validade não se restringe apenas ao momento de receção da encomenda e ao armazenamento (com a aplicação do princípio *FEFO* sendo que também é feito aquando da dispensa dos produtos e mensalmente.

No início de cada mês é emitida uma listagem pelo Sifarma 2000 de todos os produtos cuja validade termina nos próximos 3 meses, sendo que esta lista é conferida e atualizada, assinalando-se todas as discrepâncias existentes entre as datas registadas informaticamente e os prazos reais. Quando algum produto tem realmente o prazo de validade a expirar é enviado para o fornecedor com a respetiva nota de devolução e o software informático é atualizado com o prazo de validade mais curto prazo dos produtos que permanecem na farmácia. No caso do prazo do validade ainda não estar a expirar, procede-se à sua atualização no sistema informático. No decorrer do estágio colaborei na conferência das listas de controlo dos prazos de validade referentes aos meses de maio e junho.

#### **5.1.5. Reclamações e Devoluções dos Produtos**

Em algumas situações específicas, como no caso da recolha de produtos do mercado por ordem do INFARMED ou do titular de AIM; de produtos degradados, incompletos ou danificados no transporte; de produtos cujo prazo de validade tenha expirado ou esteja próximo de terminar; de produtos enviados em quantidade incorreta; erro no envio do produto; erro no pedido de encomenda; ou alteração e remarcação de PVP é necessária a emissão de uma Nota de Devolução.

Para isso cria-se uma guia de devolução, através do Sifarma 2000, no módulo “Gestão de Devoluções”, para o fornecedor do produto a ser devolvido e relativamente ao produto

especifica-se a quantidade a devolver, o lote, o preço de custo à farmácia, o PVP e o motivo da devolução. De seguida, o Sifarma 2000 cria um número de guia e pede automaticamente uma autorização à Autoridade Tributária para o transporte do produto. Para concluir, a aplicação informática gera a Nota de Devolução em triplicado e todas elas são carimbadas, assinadas e datadas. Duas das notas de devolução acompanham o transporte do produto para o fornecedor, e a outra (triplicado) fica arquivada na farmácia.

Caso seja aceite, a Nota de Devolução pode ser regularizada através da troca de produtos ou através de Notas de Crédito. No caso das Notas de Crédito (imitadas em duplicado pelo fornecedor), após a regularização informática que consiste em localizar a Nota de Devolução pelo número da guia, selecionar os produtos a regularizar e definir informaticamente o tipo de regularização (troca por outro produto ou por nota de crédito à farmácia), o duplicado é enviado ao fornecedor devidamente assinado e carimbado e o original permanece na farmácia. No decorrer do meu período de estágio tive oportunidade de elaborar notas de devolução e regularizar as mesmas, quando estas eram aceites. Para além disto, tive também a oportunidade de aprender a efetuar quebras de produtos cujas devoluções não eram aceites. Nestes casos, os produtos são enviados de novo para a farmácia pelo fornecedor e é dado a sua quebra no sistema informático, emitindo-se uma nota de quebra (comprovativo contabilístico da eliminação do produto) e colocando-se os produtos no contentor da ValorMed para posterior destruição.

#### **5.1.6. Controlo dos Stocks**

A manutenção do stock atualizado informaticamente é fulcral para uma boa gestão de todos os produtos existentes na farmácia. Deste modo, na FFJ é realizado anualmente um inventário de todos os produtos existentes a fim de atualizar e corrigir a quantidade existente no stock informático.

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

O tipo de atendimento que o utente recebe vai influir de forma decisiva na sua adesão ao tratamento e no uso que irá fazer do medicamento [28]. Assim, cabe ao Farmacêutico informar, esclarecer, motivar e sensibilizar o utente para o uso correto do medicamento, relembrando os resultados prejudiciais do seu consumo desadequado, os efeitos indesejáveis, as interações e as contra-indicações. É também essencial fornecer toda a informação necessária relativamente ao armazenamento e à conservação correta dos medicamentos, referindo as possíveis alterações nas suas propriedades físico-químicas e farmacológicas quando armazenados fora da embalagem original, ou quando expostos à luz, humidade e calor [28, 29].

A população abrangida pela FFJ é variável e heterogénea, contudo verifica-se uma predominância de população idosa, na sua maioria polimedicados. Logo é importante

salientar que o atendimento deve ser moldado às características particulares de cada utente, e a linguagem utilizada, adequada ao seu nível sociocultural e idade. A abordagem a um utente com um nível de escolaridade baixo ou com uma idade avançada deve ser o mais simples e clara possível e, se necessário, ser auxiliada com pictogramas (símbolos para indicar o momento da toma da medicação) ou informação escrita.

## 6.1. Farmacovigilância

O aconselhamento deve ser seguido de vigilância e monitorização do tratamento, para prevenir ou notificar eventuais reações adversas ou interações farmacológicas que podem surgir.

A Farmacovigilância é definida pela OMS como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e ligação de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos, após a sua cedência ao doente” [30]. Assim, a Farmacovigilância visa melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de RAMs, definidas como uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos [31]. A entidade nacional responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema de Farmacovigilância em Portugal é o INFARMED.

A Farmácia Comunitária, devido à sua proximidade ao doente, apresenta um papel importante neste sistema. Atualmente qualquer pessoa pode notificar uma RAM através do Portal RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância (<https://extranet.INFARMED.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>). No entanto, como profissionais de saúde, os Farmacêuticos têm uma obrigação acrescida, devendo notificar todas as suspeitas de RAMs, principalmente as graves ou inesperadas [30]. A informação que é recolhida através das notificações é vital para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos existentes no mercado, permitindo identificar potenciais reações adversas novas, quantificar e/ou melhor caracterizar reações adversas previamente identificadas e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência [31].

## 6.2. VALORMED

Visto que os medicamentos são substâncias químicas, não inócuas, não devem ser eliminados no lixo comum. É uma responsabilidade das farmácias sensibilizar os utentes para esta problemática e incentiva-los a encaminhar os medicamentos para a VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e fora de validade [32].

Na farmácia, as embalagens dos medicamentos são recolhidas e colocadas em contentores de cartão específicos para o efeito. Quando estes estão cheios, são selados e é preenchido um impresso onde consta o nome da Farmácia, o peso do contentor, o armazenista que recolhe, a data da recolha e o responsável pela sua selagem e recolha. Depois é arquivada na farmácia uma cópia do impresso, devidamente rubricado pelo operador e pelo transportador.

## 7. Dispensa de Medicamentos

O atendimento ao público é uma função primária na Farmácia Comunitária. Segundo o Artigo 29º, do Decreto-Lei n.º 48 547, de 27 de agosto de 1968, o *“aviamento de receitas (...) de medicamentos ou substâncias medicamentosas ao público são atos a exercer exclusivamente nas farmácias pelos Farmacêuticos ou pelos seus diretos colaboradores, sob a inteira responsabilidade dos primeiros”* [33]. A cedência de medicamentos é um ato profissional, complexo e de grande responsabilidade no qual o Farmacêutico, mediante prescrição médica ou em regime de aconselhamento, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes.

Os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e em Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) [15].

### 7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Os MSRM são definidos pelo Estatuto do Medicamento como medicamentos que *“possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar e destinem-se a ser administrados por via parentérica”* [15]. Assim sendo, para poder dispensar este tipo de medicamentos, os utentes têm que se deslocar à Farmácia com uma receita médica. Esta receita deve obedecer às disposições legais em vigor, nomeadamente às descritas na Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio (alterada pela Portaria n.º 224-A/2013 de 9 de julho), que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica, as condições de dispensa de medicamentos e as obrigações de informação a prestar aos utentes.

Os modelos de receita médica eletrónica e receita médica manual utilizados devem ser os autorizados pelo Despacho n.º 15700/2012 de 30 de novembro (Anexo 8) e que incluem:

- Receita normal (RN);
- Receita especial (RE) para os medicamentos que causam dependência (psicotrópicos e estupefacientes);

- Receita de medicamentos manipulados (MM);
- Receita de produtos dietéticos (MD);
- Receita de produtos para o autocontrolo da diabetes mellitus (MDB);
- Receita de outros produtos (OUT) (ex. produtos de dermocosméticos, fraldas).

As receitas eletrónicas podem ser renováveis, contendo até 3 vias, devendo ser impressa a indicação da respetiva via (“1.<sup>a</sup> via”, “2.<sup>a</sup> via” e “3.<sup>a</sup> via”). Apenas podem ser prescritos em receita renovável, os medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração (ou seja, os medicamentos que constem da tabela 2 da Deliberação n.º 173/CD/2011 de 27 de outubro) e os produtos destinados ao autocontrolo da diabetes *mellitus* [34, 35].

### 7.1.1. Prescrição Médica

Para que a validade e autenticidade da receita médica seja confirmada é necessário que as regras de prescrição sejam consideradas e que determinados campos estejam devidamente preenchidos. Uma receita médica inclui obrigatoriamente a DCI da substância ativa e respetivo CNPEM, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, número de embalagens, posologia e duração do tratamento (se aplicável). Excecionalmente, pode incluir a denominação comercial do medicamento (marca ou nome do titular da autorização de introdução no mercado) nas situações em que não exista medicamento genérico participado ou só exista o original de marca, ou nos casos, devidamente justificados pelo prescritor, que incluam a prescrição de medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito (exceção a), a intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial (exceção b) ou quando determinado medicamento assegura um tratamento com duração superior a 28 dias (exceção c) [34-37].

Sempre que possível deve ser feita por via eletrónica, para diminuir erros de interpretação e agilizar o processo de prescrição e dispensa, à exceção dos casos em que exista falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas, em que pode ser feita por via manual. Em cada receita podem ser prescritos um limite de quatro medicamentos distintos, com o limite máximo de duas embalagens por medicamento, excetuando-se, no entanto, os medicamentos que se apresentem sob a forma de dose unitária. Nesta situação, podem ser prescritas até quatro embalagens iguais, por receita. Também os seguintes campos devem estar preenchidos [34-38]:

- Número da receita;
- Local de prescrição;
- Identificação do Médico prescritor (nome, especialidade médica, número de cédula profissional e contacto telefónico);

- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável pelo regime de comparticipação dos medicamentos. Normalmente é o SNS (Serviço Nacional de Saúde) mas existem outras entidades (por ex. seguradoras, instituições bancárias);
- Número de beneficiário, que corresponde ao número que permite identificar o doente junto da respetiva entidade financeira responsável. No caso do SNS é o número de Utente;
- Regime especial de comparticipação do medicamento, quando aplicável. Os beneficiários deste regime são pensionistas (cujas receitas eletrónicas estão identificadas pela letra “R” e nas receitas manuais pela vinheta verde) e utentes com determinado tipo de patologias cujo regime especial de comparticipação é estabelecido por despachos, como é o caso da doença de Alzheimer e da Psoríase (nestes casos a receita está identificada com o respetivo despacho legal e com letra “O”);
- Data de prescrição. A validade da receita é de 30 dias para uma receita normal e de 6 meses para as receitas renováveis;
- Assinatura do Médico prescriptor.

Neste seguimento, no ato da dispensa, o Farmacêutico deve cuidadosamente analisar a receita médica nos aspetos mencionados anteriormente, para a poder validar/autenticar. Nesta fase o Farmacêutico deve averiguar para quem são os medicamentos, confirmando com o utente o objetivo da terapêutica e a sua adequação ao mesmo [36, 37].

### **7.1.2. Obtenção e Cedência do Medicamento**

Após validação da receita médica, o Farmacêutico processa a receita através do Sifarma 2000, no menu “Atendimento” e na opção “Com Comparticipação”. Procede à leitura ótica do CNPEM, que lhe dá acesso, de acordo com o que foi prescrito, à lista dos medicamentos passíveis de dispensa (com o mesmo DCI, forma farmacêutica, dosagem e apresentação). Aqui, o Farmacêutico deve informar o utente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo e o utente, por sua vez, deve optar pelo medicamento dentro da lista com o mesmo CNPEM que mais lhe convier. Para que o utente possa exercer o seu direito de opção pelo medicamento mais barato, a farmácia é obrigada a ter em stock, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com PVP mais baixo. Excecionalmente, quando não existem genéricos e apenas existe o original de marca ou quando são aplicadas as exceções a, b e c, o utente deixa de poder exercer o seu direito de opção, sendo que quando aplicada a exceção c o seu direito de opção está limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito. Neste caso na receita a prescrição é feita pelo nome comercial [36, 37].

Após ter os medicamentos selecionados, o Farmacêutico vai buscá-los à zona de armazenamento e fornece informação ao utente, de forma a garantir a correta utilização dos medicamentos [36, 37, 39]. O sistema Sifarma 2000 para além de permite saber o stock e o preço do medicamento prescrito, permite que o Farmacêutico aceda à informação científica do medicamento (indicações, posologia, advertências, contraindicações, efeitos adversos), facilitando a cedência de informação ao utente.

Depois é aplicado o regime de comparticipação indicado na receita (regime normal ou regime especial), através da opção “Planos”, indicando o organismo correspondente à entidade responsável pela comparticipação. Para as patologias cujos diplomas/despachos estabelecem um regime especial de comparticipação, após selecionar o organismo de comparticipação, se os medicamentos prescritos tiverem indicação para essas patologias, o sistema informático gera automaticamente uma janela que permite escolher o respetivo despacho. Este só é selecionado se vier descrito na receita.

Finaliza-se o atendimento com a impressão no verso da receita do documento de faturação (com o número do lote, o número da receita, os medicamentos comparticipados cedidos e respetiva quantidade, PVP, valor participado e valor pago pelo utente, o organismo responsável pela comparticipação e a indicação se utente exerceu ou não o direito de opção e em quais medicamentos). Caso haja complementaridade de comparticipação entre os subsistemas, é necessário uma fotocópia da receita original, de forma a imprimir o documento de faturação de ambos os organismos (o organismo geral de comparticipação e o organismo que faz a comparticipação complementar). Para concluir, a receita é assinada pelo utente (que confirma que lhe foram cedidos os medicamentos constantes da receita, prestados os conselhos sobre a sua utilização e que exerceu ou não o seu direito de opção) e rubricada, datada e carimbada pelo Farmacêutico.

Além da venda normal de medicamentos, existem ainda outras modalidades de venda para casos específicos. As “Vendas Suspensas” têm lugar quando a receita não é dispensada na totalidade por algum motivo, por exemplo quando a farmácia não tem um medicamento prescrito e este foi encomendado para chegar em breve. Nestas situações a “Venda Suspensa” pode ficar registada na “Ficha do Cliente” e a receita é arquivada numa pasta específica. Quando o utente não tem ficha é impressa uma fatura simplificada ou um comprovante de venda suspensa que fica armazenada junto à respetiva receita. A venda normal/suspensa a crédito é feita quando o utente não efetua o pagamento da parte do medicamento que lhe compete, sendo apenas impresso nesta situação um comprovativo de crédito até que a situação seja regularizada.

Dada a importância do atendimento ao balcão, fui desde logo incentivada a tomar contacto com as funcionalidades da aplicação informática. Nas primeiras semanas de estágio tive a oportunidade de assistir aos atendimentos feitos pelos colaboradores da farmácia.

Gradualmente fui ficando mais independente e autónoma e comecei a atender com supervisão. Além do apoio da equipa da FFJ, considero que aprendi bastante com os meus próprios erros. É ainda de referir que apanhei a implementação na farmácia do processo de desmaterialização da receita médica. Este novo modelo permite que os utentes aviem uma receita, ao balcão da farmácia, apenas com o Cartão de Cidadão e um código de acesso presente na Guia de Tratamento do doente. Nos casos dos utentes que não possuam o Cartão de Cidadão, é possível aceder-se eletronicamente à receita pelo número da receita e pelo código de acesso. Considero que com a dispensa eletrónica, as farmácias passam a ter maior controlo sobre a validade das receitas e, existe menor propensão para erros na dispensa dos medicamentos (troca de dosagens, organismos, quantidades, entre outros).

### **7.1.3. Regimes de comparticipação**

Existem vários regimes de comparticipação que variam de acordo com o organismo no qual o utente está incluído, com o regime de comparticipação a que está sujeito, e com o medicamento em causa. A legislação em vigor (Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de outubro) prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral (01) e de um regime especial (48) [40, 41].

No regime geral, uma parte do PVP do medicamento é paga pelo Estado (SNS) de acordo com os escalões (A, B, C e D) de comparticipação em que se inserem os medicamentos dispensados e que dependem da sua classificação farmacoterapêutica e o restante é pago pelo utente. A comparticipação do Estado nos quatro escalões encontra-se definida na Portaria n.º 924-A/2010 de 17 de setembro. Assim sendo, por exemplo, os medicamentos usados no aparelho cardiovascular que se inserem no escalão B a comparticipação pelo Estado é de 69% do PVP [36, 40-42].

Como já tinha referido, a principal entidade financiadora referida nas receitas é o SNS. No entanto, a lista de entidades que comparticipam medicamentos é extensa (ex.: Caixa Geral de Depósitos (CGD), Energias de Portugal (EDP), Sindicato dos Bancários do Norte (SBN), entre outros). Existem ainda situações em que o utente pode beneficiar simultaneamente da comparticipação de duas entidades diferentes devido à existência de complementaridade entre organismos. Por exemplo, um utente pode beneficiar da comparticipação do SNS (organismo 01) e ao mesmo tempo da Caixa Geral de Depósitos (organismo R1), bastando para isso que na altura que avie a receita (cuja entidade financiadora seja SNS) apresente o cartão da CGD com o respetivo número de beneficiário.

No regime especial de comparticipação que abrange pensionistas que recebem pensões de montante igual ou inferior ao salário mínimo nacional e grupos especiais de utentes, a parte paga pelo Estado é maior. No primeiro caso, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% (95%) e nos escalões B, C e D é

acrescida de 15%, podendo chegar aos 95% para os medicamentos cujos PVP sejam menor ou igual ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem. Já no segundo caso, a comparticipação do Estado, é definida por despacho do membro do Governo responsável pela área da Saúde, sendo que esta pode ser restringida a determinadas indicações terapêuticas fixadas no diploma em questão [15, 36, 41-43]. Em anexo (Anexo 9) estão as patologias e os respetivos despachos que conferem aos medicamentos indicados para as mesmas um regime especial de comparticipação pelo Estado. No mesmo anexo ainda é possível comparar com os medicamentos com regime especial de comparticipação só que de dispensa hospitalar [43].

É ainda de referir que o Estado também comparticipa 30% do PVP dos medicamentos manipulados constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010 18 de novembro [36, 44, 45] e 85% do PVP das tiras-teste e 100% do PVP das agulhas, seringas e lancetas destinadas ao autocontrolo da Diabetes *mellitus* [36, 46, 47]. No caso da Diabetes, existe um protocolo ente o Estado e as farmácias, onde as farmácias não possuem qualquer margem de comercialização sobre estes produtos e a cedência destes só pode ser efetuada mediante a apresentação de uma prescrição médica válida e nesta só podem constar os produtos abrangidos pelo Protocolo [46].

#### **7.1.4. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs)**

Os MEPs são substâncias que atuam principalmente no sistema nervoso central e que alteram temporariamente o comportamento, a consciência, a perceção da realidade e o humor. Devido ao potencial para o seu abuso e dependência, exigem um controlo rigoroso. Todos os medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I e II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro) têm que ser prescritos isoladamente em receitas especiais [35].

O processo de cedência deste tipo de medicamentos é em tudo semelhante ao anteriormente descrito sendo, no entanto, gerado automaticamente um quadro pelo programa informático, que deve ser devidamente preenchido na totalidade pelo responsável pelo atendimento e, que inclui o nome, número do bilhete de identidade/cartão de cidadão e idade do adquirente, nome e morada do utente e nome do Médico. No final do atendimento, é emitido um talão com esses dados e é feita uma fotocópia da receita original à qual se anexa o referido talão. A cópia destas receitas tem de ser arquivada na Farmácia durante três anos, sendo as mesmas ordenadas por data da dispensa. Por seu turno, a receita original é utilizada como uma receita normal para faturação [35].

É ainda de referir que deve existir um registo de entradas e saídas dos psicotrópicos, devidamente assinado pelo Diretor Técnico, arquivado durante 3 anos na Farmácia. Deve ser enviado ao INFARMED um duplicado das receitas manuscritas aviadas, até ao dia 8 do mês [36]. No caso de não existirem receitas manuscritas, o envio ao INFARMED do registo de

entradas e saídas destes medicamentos é trimestral, até dia 15 de cada mês. Anualmente, até dia 31 de Janeiro, é necessário enviar o balanço das entradas e saídas. No que diz respeito às benzodiazepinas é apenas necessário que seja enviado o seu balanço anual de entradas e saídas.

#### **7.1.5. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

Segundo o Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, a automedicação define-se como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” [48]. Os MNSRM, vulgarmente designados por medicamentos de venda livre ou OTC's (*Over the Counter*), são os medicamentos que não preenchem qualquer uma das condições previstas no artigo nº 113 do Decreto-Lei 176/2006 de 30 de agosto [15]. O Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho define ainda uma lista de situações passíveis de automedicação, como os estados gripais e constipações, dores musculares ligeiras a moderadas, contração de emergência, feridas superficiais ou cefaleias ligeiras a moderadas [48].

Antes de qualquer cedência, o Farmacêutico deve, primeiramente, procurar obter uma visão ampla de saúde do utente para determinar a natureza e a extensão do problema. Para isso, é importante saber quando se iniciaram os sintomas, se estes são contínuos ou intermitentes, ao fim de quanto tempo regressam e quanto tempo duram, detetar se o quadro é agudo ou crónico, se existem ou não fatores que precipitam, desencadeiam ou agravam os sintomas, saber se o utente já teve os mesmos sintomas em situações anteriores e de que forma os tratou, entre outros. O Farmacêutico deve ainda procurar obter informação sobre o historial clínico do utente, ou seja, doenças e medicamentos utilizados. Após obtenção de toda a informação possível, o Farmacêutico terá de avaliar se os sintomas podem estar associados a uma patologia grave, devendo nestes casos, e sempre que os sintomas agravem ou persistam, encaminhar o utente para o Médico.

Na presença de patologias menores, deverá ser dada informação adequada ao utente. A prática da automedicação sem aconselhamento por um profissional de saúde pode acarretar problemas para os consumidores, particularmente grave em doentes crónicos, polimedicados, idosos, crianças e grávidas. Cabe ao Farmacêutico informar o utente dos possíveis perigos que advêm do autoconsumo e consciencializá-lo para o ato que vai praticar, devendo sempre alertar para possíveis interações, contraindicações e efeitos secundários do mesmo.

Na FFJ, tendo em conta a época do ano em que estagiei, os MNSRM mais comumente solicitados foram analgésicos e antipiréticos, antigripais, antitússicos e expetorantes, descongestionantes nasais, laxantes, antidiarreicos, entre outros. Mediante estas situações, foi fornecido ao utente a medicação necessária para o tratamento dos sintomas descritos, juntamente com informação relevante inerente à sua utilização, tendo sido esta

complementada, sempre que necessário, com informação sob medidas não farmacológicas a adotar pelo utente. A parte do aconselhamento Farmacêutico foi, sem dúvida, o maior desafio para mim durante o estágio.

## **8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

Existem inúmeros produtos que existem na Farmácia de forma a satisfazer a procura e dar resposta às necessidades dos utentes e que não têm o estatuto de medicamento, particularmente produtos alimentícios, de higiene e cosméticos.

### **8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene**

Estes produtos encontram-se regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, alterado pelos Decreto-Lei n.º 115/2009 de 18 de maio, e Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro. Cabe ao INFARMED supervisionar o mercado dos produtos de cosmética assegurando a boa qualidade e satisfação de quem os utiliza [49, 50].

A heterogeneidade desta gama de produtos aliada à sua elevada procura e ao facto destes poderem ser, ou não, prescritos pelo médico, culminam na necessidade de constante atualização do Farmacêutico que tem que ter conhecimento sobre os tipos de pele (peles secas, oleosas, atópicas) e as patologias mais prevalentes neste campo (acne, caspa, calosidades, verrugas, herpes, dermatites) para conseguir distinguir um problema meramente estético de um problema que necessite de intervenção médica (suspeitas de psoríase, de lesões cutâneas malignas, etc.). Para além disso deve ser capaz de explicar a forma correta de aplicação do produto, os cuidados a ter durante e após a aplicação e o tempo de duração do tratamento, bem como os possíveis efeitos adversos que podem decorrer da sua utilização.

Na FFJ estes produtos ocupam a maior parte da zona de atendimento, estando armazenados por marcas: Roc®, Uriage®, La-Roche Posay®, Avéne®, Vichy®, A-Derma®, Barral®, Eucerin®, Chicco® e Elgydium®.

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

O Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho, considera que géneros alimentícios destinados a alimentação especial são produtos *“que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido”*. Por seu turno, produto dietético é definido no decreto nº315/70 de 8 de Julho como *“produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica*

*ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados” [51, 52].*

A constituição destes produtos alimentares tem por base corresponder às necessidades fisiológicas particulares de indivíduos que se encontram em condições metabólicas anormais e que necessitam de alimentação enriquecida ou empobrecida de determinado nutriente [51]. Por exemplo, o Resource Arginaid® promove o processo de cicatrização, o Resource Espessante® está indicado para pessoas com disfagia.

### **8.3. Produtos Dietéticos Infantis**

A OMS recomenda o leite materno como a única fonte de nutrição durante os primeiros seis meses de vida das crianças, dado que o leite materno contém todos os nutrientes que um bebé precisa, incluindo gordura, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas, minerais e água, sendo facilmente digerido e eficazmente utilizado. O leite materno contém também fatores bioativos que fortalecem o sistema imunológico imaturo do bebé, fornecendo proteção contra possíveis infeções bem como fatores que promovem a digestão e a absorção de nutrientes. Assim sendo, o Farmacêutico deve encorajar a amamentação nos primeiros meses de vida do bebé. No entanto, quando a amamentação não é possível ou não é desejável por parte da mãe, as fórmulas infantis comercializadas são consideradas como uma opção aceitável [53, 54].

Segundo o Decreto-Lei n.º 217/2008 de 11 de novembro, as fórmulas para lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida, até à introdução de uma alimentação complementar adequada e, de modo a proteger a saúde dos lactentes [55]. O Farmacêutico deve ser capaz de aconselhar qual a fórmula mais apropriada, tendo em conta as necessidades nutricionais dos bebés/crianças [53].

Os diferentes tipos de leites subdividem-se em leites para lactentes (0 aos 6 meses), de transição (dos 6 e aos 12 meses) e leites de crescimento para idade superior a 12 meses. Na FFJ existem leites hipoalergénicos ou que favorecem o trânsito intestinal da gama NAN® e anti-regurgitantes ou anticólicas da gama NIDINE®. Também se comercializam diferentes tipos de farinhas, lácteas e não lácteas consoante se preparem com água ou com leite, que podem ainda conter ou não glúten na sua constituição, que pertencem à Nutribén®.

### **8.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (nutracêuticos)**

A fitoterapia é um método terapêutico que utiliza as plantas ou, mais precisamente, a parte ativa das plantas que possuem propriedades terapêuticas [56]. Os produtos fitoterapêuticos mais procurados na FFJ destinaram-se a problemas gastrointestinais associados a obstipação

(Bekunis®, Bioarga®) e a problemas relacionado com insónias e ansiedade (Angelicalm®, Valdispert®).

Os suplementos alimentares são definidos pelo Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, 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, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada (...)*” [57]. Produtos como Centrum®, Cerebrum®, Magnésio-B®, Magnésio-Ok®, Becozyme C®, Fisiogen®, Cistitone®, Pilfood®, Natalben®, Artrozen®, BioActivo® são exemplos de suplementos encontrados na FFJ.

## **8.5. Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)**

Medicamento veterinário é, de acordo com o Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro, “*toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doença 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*” [58].

Na FFJ, os medicamentos e produtos de uso veterinário são pouco solicitados, ainda assim, os mais frequentemente procurados são destinados principalmente a animais de estimação, como cães e gatos. De entre esses produtos destacam-se os desparasitantes de uso externo (por ex: Advantix®, Frontline®), os desparasitantes internos (por ex: Drontal®, Strongid®), as pílulas (Pilusoft®, Megecat®), os antibióticos (Terramicina®), os suplementos vitamínicos e mineirais (por ex: Anima Strath®) e as vacinas para coelhos. Neste tipo de produtos é muito importante saber-se para que espécie de animal, porte e idade, se destinam para se puder selecionar os produtos que melhor se adequam. Por último, é importante salientar que estes produtos não são sujeitos a qualquer tipo de comparticipação, sendo o custo suportado na totalidade pelo utente.

## **8.6. Dispositivos médicos**

O Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho, define Dispositivo Médico (DM) como “*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 conceção”.*

Segundo o anexo IX do Decreto-Lei acima referido, os DM podem ser divididos em quatro classes de risco atendendo à vulnerabilidade do corpo humano a estes. A classificação é atribuída pelo seu fabricante e depende de vários fatores como, duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto prazo, longo prazo), invasibilidade do corpo humano, anatomia afetada pela utilização e potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico [59]. Os DM podem assim ser classificados como DM de classe I (baixo risco), classe IIa (médio risco), classe IIb (médio risco), classe III (alto risco).

Na FFJ existe uma gama de dispositivos da classe I, como sacos coletores de urina, meias de compressão, joelheiras, muletas, pensos para incontinência entre outros. Quanto aos dispositivos de classe IIa estão disponíveis compressas de gaze hidrófila, pensos de gaze não impregnados com medicamentos, termómetros, medidores de tensão, seringas com agulhas, lancetas e luvas cirúrgicas, entre outros. Da classe IIb destacam-se as canetas de insulina e os preservativos. Por último também existem recipientes de colheita de urina, testes de gravidez, pensos com medicamentos, entre outros que correspondem à classe III dos dispositivos médicos.

## **8.7. Medicamentos homeopáticos**

A medicação homeopática constitui uma forma de terapia alternativa, oposta aos medicamentos alopáticos, na medida em que os medicamentos homeopáticos contêm compostos em doses extremamente diluídas cujo mecanismo de ação é similar ao mecanismo patológico.

Na FFJ a procura por este tipo de produtos foi muito escassa, daí o reduzido stock deste tipo de medicamentos (por ex.: Stodal® para o tratamento sintomático da tosse em doentes hipertensos, com perturbações respiratórias ou em mulheres grávidas e o Oscillococcinum® para estados gripais).

## **9. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia**

O Farmacêutico tem um papel preponderante e indispensável na melhoria dos cuidados de saúde do utente, através da prestação de serviços que possam influenciar positivamente a qualidade de vida deste. Na Farmácia Comunitária é efetuada a determinação de diversos

parâmetros fisiológicos e bioquímicos com o intuito não só monitorizar ou prevenir doenças, mas também controlar a terapêutica instituída ao doente. Para que tal seja possível os aparelhos utilizados na determinação devem estar devidamente validados e calibrados [1].

A FFJ disponibiliza ao utente diversos serviços como a determinação da glicémia, do Antígeno Específico da Próstata (PSA), do colesterol e dos triglicerídeos, a medição da pressão arterial, testes de gravidez, determinação do peso, altura e IMC, e a administração de injetáveis e vacinas, que são realizados na área de atendimento personalizado.

O serviço mais frequente é a monitorização da pressão arterial, um procedimento gratuito realizada através de um aparelho automático (tensiómetro digital de braço) que fornece os valores da pressão sistólica, da pressão diastólica e da frequência cardíaca. Antes de fazer a medição, o utente deve repousar cinco a dez minutos. Enquanto o utente repousa é possível fazer uma pequena abordagem inquirindo-o sobre o motivo da realização da medição. Durante a medição o utente deve evitar falar ou mover-se.

A determinação da glicémia, do colesterol e do PSA são realizadas com recurso a testes rápidos onde uma amostra de sangue capilar é colocada nos aparelhos próprios para cada parâmetro bioquímico (Glucocard MX®, Callegari™ CR3000 e i-CHROMA™). Dado que os níveis de glucose no sangue (glicémia) variam com as refeições, é necessário questionar sempre o utente para saber se está em jejum.

Tabela 4. Valores de referência (mmHg) para a Pressão Arterial [57].

	Ótimo	Normal	Normal Alto	Hipertensão Arterial			
				Grau I	Grau II	Grau III	Sistólica Isolada
Pressão Sistólica	< 120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥ 180	≥ 140
Pressão Diastólica	< 80	80-84	85-89	90-99	100-109	≥ 110	< 90

Tabela 5. Valores de Referência para a Glicémia (mg/dl) [58].

	Normal	Elevado
Pré-prandial	70-109	> 126
Pós-prandial	< 140	> 140

Tabela 6. Valores de Referência para o Colesterol (mg/dl) [58].

	Normal
Colesterol Total	< 190
LDL	< 115
HDL	> 40

Todas estas determinações devem ser acompanhadas de um aconselhamento Farmacêutico, quer através do reencaminhamento para o Médico, quer através de diversas medidas não farmacológicas, que devem ser postas em prática pelo utente. Estas medidas incluem a prática de exercício físico e uma alimentação regrada e equilibrada, podendo ser referida a redução do teor total de gordura ingerida, de ácidos gordos saturados e de alimentos ricos em colesterol, restrição de sal e aumento do consumo de água, frutas e legumes.

## 10. Preparação de Medicamentos

Um medicamento manipulado é definido pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, como qualquer fórmula magistral (se preparado segundo receita médica) ou preparado oficial (se preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário) que seja preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico e que é destinado diretamente aos doentes assistidos pela farmácia. A mesma Portaria descreve as Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar e pelas quais se devem reger as operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de qualidade [60].

Quando se prepara um medicamento é necessário preencher a “Ficha de Preparação” que contém informações como denominação do medicamento manipulado, identificação do doente e do prescritor, número de lote atribuído ao medicamento preparado, composição do medicamento (matérias-primas e respetivas quantidades usadas e números de lote), descrição do modo de preparação, registo dos resultados dos ensaios de controlo efetuados (de acordo com o exigido pela Farmacopeia Portuguesa), descrição do acondicionamento, prazo de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo PVP, de acordo com a legislação em vigor (Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho) e rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente. Estes documentos fazem parte integrante do sistema de garantia de qualidade dos medicamentos preparados e são arquivados nas instalações da farmácia [60], num prazo mínimo de três anos.

Após a preparação é necessário preencher o rótulo que deve conter informações como nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral), fórmula do manipulado, número do lote atribuído ao medicamento preparado, prazo de utilização, condições de conservação e indicações úteis, via de administração, posologia e identificação da farmácia e do Farmacêutico Diretor Técnico [60].

No que diz respeito às matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados, estas devem satisfazer as exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados. O Farmacêutico deverá assegurar-se da qualidade das mesmas e também que estas se encontram corretamente rotuladas e armazenadas em

condições de conservação apropriadas, de forma a evitar contaminações cruzadas. Deve ainda existir um registo dos movimentos das matérias-primas utilizadas na preparação dos medicamentos manipulados [60]. No caso da FFJ este registo inclui o fornecedor, número da fatura, data da receção, lote, validade, quantidade rececionada, data de utilização da matéria-prima, quantidade usada, quantidade em armazém, quantidade vendida a granel e operador. Esta ficha é arquivada numa pasta própria juntamente com o boletim de análises.

Hoje em dia, a preparação de medicamentos manipulados é uma prática pouco frequente nas farmácias comunitárias e no caso específico da FFJ são raras as prescrições de manipulados. Quando existem na sua maioria são medicamentos destinados a aplicação cutânea ou ao uso pediátrico. Normalmente a FFJ pede a uma farmácia especializada para os fazer, durante o meu período de estágio, no entanto tive a oportunidade de observar e ajudar na preparação da Solução de Ácido Bórico de acordo com o Formulário Galénico Português.

## 11. Contabilidade e Gestão

Quando termina um atendimento com dispensa de MSRM, é impresso no verso da receita um documento para a faturação, no qual consta: a identificação da Farmácia e Diretor Técnico, a data de aviamento e código de trabalho do colaborador responsável pelo aviamento, código do organismo responsável pela comparticipação, número da receita, lote e série, códigos de barras correspondentes aos medicamentos dispensados, juntamente com o nome, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem, custo de cada medicamento e encargos do utente e do organismo correspondente, custo total da receita. Após o processamento da receita, o operador faz uma breve conferência a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido.

Após a conferência do receituário, as receitas são agrupadas de acordo com o organismo de comparticipação e, dentro destes, por número de lote, sendo cada lote constituído por 30 receitas, à exceção do último de cada organismo que pode conter um número inferior. Cada lote é organizado por ordem crescente do número de receita (de 1 a 30). Esta numeração é atribuída à receita automaticamente pelo sistema informática no ato da dispensa e encontra-se no documento de faturação presente no verso da receita.

Depois de organizadas as receitas, é feita uma segunda verificação do receituário. Se durante esta verificação forem encontrados receitas que necessitem de ser corrigidas, a sua retificação é feita logo em seguida. Após completa a verificação, passa-se à emissão do “verbete de identificação do lote” que, depois de carimbado, é anexado ao respetivo lote. Neste verbete de identificação constam: identificação do lote, data a que se refere, número de receitas, importância total do lote correspondente ao PVP, ao total pago pelos utentes e à comparticipação, assim como, nome e carimbo da farmácia e identificação da respetiva entidade de comparticipação.

O reembolso das participações à farmácia, dos diversos organismos, é feito mediante o envio mensal do receituário devidamente conferido. Assim, no final de cada mês fecham-se, verificam-se e emitem-se os lotes, de modo a iniciar um novo ciclo no mês seguinte. Posteriormente emite-se a “relação resumo de lotes” de cada organismo em triplicado (uma cópia fica na farmácia), onde constam todos os elementos do verbete mas referentes a todos os lotes agrupados. Para finalizar é, ainda, impressa uma “fatura mensal de medicamentos” em quadruplicado (sendo que uma cópia é armazenada na farmácia e outra entregue ao responsável financeiro), para cada organismo, de forma a apurar o montante correspondente às participações a pagar à farmácia. Neste documento constam o valor total de PVP, o valor pago pelos utentes e o valor participado pelas entidades, o carimbo da farmácia e assinatura do Diretor Técnico.

O receituário é então colocado em caixas juntamente com as “relações de resumo de lotes” e as faturas. As receitas referentes ao SNS são enviadas, até ao dia 5 de cada mês, para o Centro de Conferência de Faturas da Maia, através dos CTT, sendo as restantes enviadas até ao dia oito de cada mês para a ANF, que reencaminha os “verbetes de identificação de lotes” anexados a cada lote de cada organismo, as duas cópias da “relação resumo de lotes” e as duas cópias das “faturas mensais de medicamentos”, para cada organismo. A ANF atua como intermediário na medida que faz o pagamento à farmácia do valor das participações feitas pelos vários subsistemas e só mais tarde é reembolsada pelos mesmos.

As receitas que são devolvidas por terem sido detetados erros, são analisadas, corrigidas e inseridas na faturação do mês seguinte, com o objetivo de reaver o valor da participação que foi rejeitado.

## 12. Conclusão

O balanço final é extremamente positivo, tanto pela equipa excepcional que encontrei que me marcou pela sua grandiosa simpatia, apoio e hospitalidade, como pela aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, pela aquisição de novos conhecimentos técnico-científicos e pelo contato com as pessoas.

## 13. Referências Bibliográficas

- [1] SANTOS, H. *et al.* (2009). *Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*. Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos. Revisão nº 3.
- [2] Portaria nº 1429/2007 de 2 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 211/2007 - I Série. Ministério da Saúde.
- [3] ANF, Associação Nacional das Farmácias (2008). *Farmácia e a comunidade*. Disponível em: [http://www.anf.pt/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98](http://www.anf.pt/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=17&Itemid=98). Acedido a 10 de Abril de 2015.

- [4] BARETA, G. (2003). A atenção farmacêutica nas farmácias comunitárias do município de campina grande do sul. *Visão Acadêmica Jul/Dez 2003*, 4(2): 105-112.
- [5] FARIA, E. (s.d.). *Farmácia comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909). Acedido a 16 de Abril de 2015.
- [6] INFARMED (2015). *Farmácias*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO\\_DE\\_ENTIDADES/FARMACIAS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS). Acedido a 16 de Abril de 2015.
- [7] Portaria n° 352/2012 de 30 de outubro. Diário da República n° 210/2012 - I Série. Ministério da Saúde.
- [8] INFARMED (2015). *Requisitos orientadores de instalação de farmácia*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO\\_DE\\_ENTIDADES/FARMACIAS/INSTALACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FARMACIAS/INSTALACAO). Acedido a 28 de Abril de 2015.
- [9] Portaria n° 277/2012 de 12 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 177/2012 - I Série. Ministério da Saúde.
- [10] Deliberação n° 1502/2014 de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 145/2014 - II Série. Ministério da Saúde.
- [11] INFARMED (2015). *Normas orientadoras sobre as boas práticas de fabrico medicamentos de uso humano (tradução do volume 4 de Eudralex)*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/INSP\\_ECCAO/FABRICANTES/BOAS\\_PRATICAS\\_FABRICO\\_MUH](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSP_ECCAO/FABRICANTES/BOAS_PRATICAS_FABRICO_MUH). Acedido a 28 de Abril de 2015.
- [12] Deliberação n° 1500/2004 de 7 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 303/2004 - II Série. Ministério da Saúde.
- [13] Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República n° 168/2007 - I Série. Ministério da Saúde.
- [14] Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 148/2012 - I Série. Ministério da Saúde.
- [15] Decreto-Lei n° 176/2006 de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 167/2006 - I Série. Ministério da Saúde.
- [16] INFARMED (2015). *Avaliação biodisponibilidade/bioequivalência*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_TECNICO\\_CIENTIFICA/AVALIACAO\\_DISPONIBILIDADE\\_EQUIVALENCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA/AVALIACAO_DISPONIBILIDADE_EQUIVALENCIA). Acedido a 2 de Maio de 2015.
- [17] Deliberação n° 728/2002 de 25 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República n° 99/2002 - II Série. Ministério da Saúde.
- [18] INFARMED (2015). *Medicamentos genéricos*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_MEDICAMENTOS\\_GENERICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS). Acedido a 2 de Maio de 2015.
- [19] BANCODESAÚDE (2010). *Medicamentos genéricos e similares: Você sabe a diferença?*. Disponível em <http://www.bancodesaude.com.br/materias/medicamentos-genericos-similares-voce-sabe-diferenca>. Acedido a 2 de Maio de 2015.
- [20] INFARMED (2015). *Produtos cosméticos*. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Acedido a 2 de Maio de 2015.

- [21] INFARMED (2015). *Dispositivos médicos*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS). Acedido a 2 de Maio de 2015.
- [22] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011). *ATC - Structure and principles*. Disponível em [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/). Acedido a 2 de Maio de 2015.
- [23] Despacho nº 6914/1998 de 24 de março. Diário da República nº 97/1998 - II Série. Ministério da Saúde.
- [28] SILVA, E., NAVES, J. e VIDAL, J. (2008). O papel do Farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. *Farmacoterapêutica Julh/Out 2008*, 8(4 e 5).
- [29] DUQUE, D. (2006). *Relação Farmacêutico-paciente: Um novo olhar*, Monografia. Universidade Federal de Alfenas - Unifal - MG.
- [30] INFARMED (2008). *Farmacovigilância*. Disponível em [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf). Acedido a 10 de Maio de 2015.
- [31] INFARMED (2015). *Farmacovigilância*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA). Acedido a 10 de Maio de 2015.
- [32] VALORMED (s.d.) *Processo*. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>. Acedido a 10 de Maio de 2015.
- [33] Decreto-Lei nº 48 547/1968 de 27 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário do Governo de 2 de julho de 1970 - II Série.
- [34] Despacho nº 15700/2012 de 30 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 238/2012 - II Série. Ministério da Saúde.
- [35] MINISTÉRIO DA SAÚDE, INFARMED e ACSS (2014). *Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/Normas\\_prescricao.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf). Acedido a 12 de Maio de 2015.
- [36] MINISTÉRIO DA SAÚDE, INFARMED e ACSS (2014). *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Versão 3.0*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESCRICAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/Normas\\_dispensa.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf). Acedido a 12 de Maio de 2015.
- [37] Portaria nº 137-A/2012 de 11 de maio. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 92/2012 - II Série. Ministério da Saúde.
- [38] Portaria nº 198/2011 de 18 de maio. Diário da República nº 96/2011 - I Série. Ministério da Saúde.
- [39] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (1998). *Código deontológico dos Farmacêuticos*. Disponível em [http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES\\_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico\\_OF.pdf](http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf). Acedido a 12 de Maio de 2015.
- [40] PORTAL DA SAÚDE (2013). *Comparticipação de medicamentos*. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/medicamentos/comparticipacaomedicamentos.htm>. Acedido a 13 de Maio de 2015.
- [41] Portaria nº 924-A/2010 de 17 de setembro. Diário da República nº 182/2010 - I Série. Ministério da Saúde.

- [42] INFARMED (2015). *Medicamentos Comparticipados*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS). Acedido a 13 de Maio de 2015.
- [43] INFARMED (2015). *Dispensa exclusiva em Farmácia Oficina*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina). Acedido a 12 de Maio de 2015.
- [44] INFARMED (2015). *Manipulados*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS\\_MANIPULADOS/MANIPULADOS/COMPARTICIPACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS/COMPARTICIPACAO). Acedido a 17 de Maio de 2015.
- [45] Despacho nº 18694/2010 de 16 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 242/2010 - II Série. Ministério da Saúde.
- [46] INFARMED (2015). *Programa nacional de prevenção e controlo da diabetes*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS/PROGRAMA\\_CONTROLO\\_DIABETES\\_MELLITUS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS). Acedido a 17 de Maio de 2015.
- [47] Portaria nº 222/2014 de 4 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 213/2014 - I Série. Ministério da Saúde.
- [48] Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED. Diário da República nº 154/2007 - II Série. Ministério da Saúde.
- [49] Decreto-Lei nº 113/2010 de 21 de outubro. Diário da República nº 205/2010 - I Série. Ministério da Saúde.
- [50] INFARMED (2015). *Produtos Cosméticos*. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Acedido a 17 de Maio de 2015.
- [51] Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de junho. Diário da República nº 118/2010 - I Série. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento rural e das pescas.
- [52] Decreto-Lei nº 315/70 de 8 de julho. Diário da República nº 157/1970 - I Série. Ministério da Economia e da Saúde e da Assistência.
- [53] CHESSMAN, K. (2009). Infant nutrition and special nutritional needs of children. *In: Handbook of nonprescription drugs*, 467-496. 16ª Edição. Association AP.
- [54] WHO (2010). *La alimentación del lactante y del niño pequeño - Capítulo modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud*. Washington, D.C.: OPS.
- [55] Decreto-Lei nº 217/2008 de 11 de novembro. Diário da República nº 219/2008 - I Série. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento rural e das pescas.
- [56] BRASIL, E. *et al.* (s.d.). *Nutracêuticos, alimentos funcionais e fitoterápicos: o uso das plantas na promoção, prevenção e restauração da saúde*. XI Encontro de Iniciação à Docência.
- [57] MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011). *Norma da Direção Geral de Saúde - Hipertensão arterial: definição e classificação*, Número 020.
- [58] MINISTÉRIO DA SAÚDE (2002). *Circular Normativa da Direção Geral de Saúde - Atualização dos CRITÉRIOS DE classificação e diagnóstico da diabetes mellitus*, Número 09.

[59] MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011). *Norma da Direção Geral de Saúde - Abordagem terapêutica das dislipidémias*, Número 019.

[60] Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. *Legislação Farmacêutica Compilada*. INFARMED, Diário da República n.º 129/2004 - I Série. Ministério da Saúde.

# ANEXOS

## Anexo 1

Indicadores de Qualidade dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar da Cova da Beira de acordo com os vários setores:

Indicadores de Qualidade		Periodicidade	Meta
Geral	. Monitorizar o número de comunicações (orais ou posters)	Semestral	8 comunicações anuais
	. Monitorizar o registo de intervenções farmacêuticas	Mensal	500 intervenções anuais
	. Avaliar a satisfação dos colaboradores	Bianual	
	. Avaliar a satisfação dos clientes internos		
	. Avaliar a satisfação dos utentes de ambulatório		
Aquisição	. Monitorizar o número de pedidos urgentes		≤ 40%
	. Monitorizar o número de roturas de medicamentos		
Conferência e Armazenamento	. Monitorizar a taxa de abate de medicamentos	Mensal	14000 anual
	. Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 10		
	. Monitorizar o número de artigos detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses		
	. Monitorizar o número de inconformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos		
Ensaio Clínicos	. Monitorizar os registos de cedência com o stock físico de todos os ensaios clínicos		0
	. Avaliar a adesão à terapêutica		
Informação do Medicamento	. Monitorizar o registo das informações cedidas	Trimestral	36 registos anuais
	. Contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora superior a 30 minutos)		
	. Monitorizar o número de publicações de Newsletter dos serviços farmacêuticos	Quadrimestral	
Farmacotecnia	. Monitorizar o tempo de preparação e entrega de citotóxicos	Mensal	97%
	. Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 13		
	. Monitorizar o ar ativo da câmara de fluxo de ar vertical	Mensal	
	. Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara de fluxo vertical		
	. Monitorizar o controlo microbiológico dos produtos estéreis (câmara vertical)		
	. Monitorizar o ar ativo da câmara de fluxo de ar horizontal		

	. Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara de fluxo horizontal			
	. Monitorizar o controlo microbiológico dos produtos estéreis (câmara horizontal)			
	. Controlo da qualidade dos manipulados			≤ 1,5%
	. Monitorizar as não conformidades na receção e validação das matérias-primas detetadas			
	. Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento da FDS			
	. Monitorizar as não conformidades na manga da FDS			
	. Monitorizar o número de discrepâncias de stock da FDS no carregamento			
	. Monitorizar as não conformidades na reembalagem (máquina semi-automática)			
<b>Distribuição por níveis</b>	. Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos		100%	
	. Monitorizar o número de reclamações na distribuição por níveis			
	. Monitorizar o número de intervenções com objetivo de controlar os stocks na distribuição assegurada pelos serviços farmacêuticos			
<b>Distribuição no ambulatório</b>	. Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 20		3,0%	
	. Monitorizar o número de erros na dispensa (medicamentos e dosagem)			
	. Monitorizar a correta imputação aos centros de custo			
	. Atualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa		Trimestral	
<b>Distribuição individual por dose unitária</b>	. Monitorizar o número de erros de medicação distribuída em dose unitária	Mensal	≤1%	
	. Monitorizar o número de regularizações efetuadas no armazém 12			
	. Monitorizar o número de não conformidades no armazenamento (armazém 12)			
	. Monitorizar o cumprimento do horário da entrega	Trimestral		
<b>Circuitos especiais de distribuição (estupefacientes e hemoderivados)</b>	. Encerrar 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos serviços clínicos	Mensal	10	
	. Monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes			
	. Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos			
	. Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes			
<b>Farmacovigilância e Farmácia clínica</b>	. Monitorizar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços	Trimestral	≥ 85%	
	. Monitorizar o número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada	Mensal		
	. Monitorizar o número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa	Trimestral		

## Anexo 2

Calendarização dos vários tipos de distribuição aos Serviços Clínicos Hospitalares do Centro Hospitalar da Cova da Beira:

### A – Distribuição Tradicional

Calendarização semanal das reposições de stock nos Serviços Clínicos após pedido de reposição

Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Bloco Operatório Cirurgia 1 e 2 Medicina 1/Pneumologia Medicina 2 Neonatologia Ortopedia Pediatria UCI Urgência Geral	Consulta Externa Especialidades Cirúrgicas Especialidades Médicas Exames Especiais Gastro Obstetrícia/Ginecologia Psiquiatria UCAD Unidade de Endoscopia Urgência Obstétrica	Anatomia Patológica Fisiatria Hospital Dia Imagiologia Imunohemoterapia Medicina reprodutiva Patologia Clínica UAVC UCI Urgência Pediátrica VMER	Bloco Operatório Cirurgia 1 e 2 Consulta Externa Especialidades Médicas Exames Especiais Gastro Medicina 1 /Pneumologia Medicina 2 Neonatologia Ortopedia Pediatria Psiquiatria Urgência Geral	Consulta Externa de Gine/Obstetrícia Cirurgia de Ambulatório Especialidades Cirúrgicas Obstetrícia/Ginecologia Psiquiatria UCAD UCI Urgência Obstétrica

### B – Distribuição por Stocks Nivelados

Calendarização semanal das reposições de stock nos carros compartimentados

<b>UCI</b>	Segunda, Quarta e Sexta-feira
<b>UAVC</b>	Quarta-feira
<b>Neonatologia</b>	Segunda e Quinta-feira
<b>Unidade de Cirurgia de Ambulatório</b>	Sexta-feira
<b>Urgência Obstétrica</b>	Terça e Sexta-feira
<b>VMER</b>	Quarta-feira

Calendarização semanal das reposições de stock nos Serviços Clínicos por verificação do stock

<b>Urgência Geral</b>	Sala de Triagem	Segunda, Quarta e Sexta-feira
	Injetáveis de grande e pequeno volume e Desinfetantes	Segunda e Quinta-feira
<b>Urgência Obstétrica</b>	Injetáveis de grande e pequeno volume e Desinfetantes	Terça e Sexta-feira
<b>Cirurgia 1 e 2</b>		Segunda e Quinta-feira
<b>Medicina 1/Pneumologia</b>		
<b>Medicina 2</b>		

Periodicidade da reposição dos stocks máximos dos Pyxis™

<b>Urgência Geral</b>	Segunda, Quarta e Sexta-feira
<b>Urgência Pediátrica</b>	Quarta-feira
<b>Bloco Operatório</b>	Segunda e Quinta-feira
<b>UCAD</b>	Segunda, Quarta e Sexta-feira

### Anexo 3

Impresso para a requisição/distribuição/administração de Hemoderivados (Despacho nº 1051/2000)

#### MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_ | | | | |

Médico _____ (Nome legível)	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	<b>Quadro A</b>
N.º Mec. _____ ou Vinheta		
Assinatura _____		
Data ___/___/___		
<i>Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>		
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)		<b>Quadro B</b>
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia

Recebido \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(Assinatura)

**I. Instruções relativas à documentação:**  
A requisição, constituída por 2 vias (**VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  
**VIASERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  
**VIAFARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**  
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  
b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).



## Anexo 4

Impresso para a requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (Portaria nº 981/98)

### ANEXO X<sup>5</sup>

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto.	Entregue por (ass. Legível) _____
Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Data ___/___/___ N.º Mec. _____	N.º Mec. _____ Data ___/___/___
		Recebido por (ass. Legível) _____
		N.º Mec. _____ Data ___/___/___

<sup>4</sup> Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

<sup>5</sup> Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

## Anexo 5

Protocolos de terapêutica citotóxica com que me deparei ao longo do meu período de estágio no setor de farmacotecnia:

Área	Diagnóstico	Protocolo	Composição do Protocolo	
			Citotóxicos	Pré-medicação/Outra medicação
Quimioterapia	Neoplasia do reto metastizada	FOLFOX 6Na	Fluorouracilo Levofolinato dissódico Oxaliplatina	Dexametasona Ondasetrom
		FOLFOX Na	Fluorouracilo Levofolinato dissódico Irinotecano	Dexametasona Ondasetrom Atropina
		Cetuximab FOLFIRI Na	Cetuximab Fluorouracilo Levofolinato disódico Irinotecano	Dexametasona Ondasetrom Atropina Clemastina
		XELOX	Oxaliplatina Capecitabina	Dexametasona Ondasetrom
	Neoplasia do colon	FOLFOX 4Na	Fluorouracilo Levofolinato dissódico Oxaliplatina	Dexametasona Ondasetrom Metoclopramida
	Neoplasia do colon metastizada	Cetuximab FOLFIRI Na	Cetuximab Fluorouracilo Levofolinato disódico Irinotecano	Dexametasona Ondasetrom Atropina Clemastina
	Neoplasia da mama metastizada	FAC	Fluorouracilo Doxorrubicina Ciclofosfamida	Dexametasona Ondasetrom
		VINORELBINE ORAL (60 mg/m <sup>2</sup> )	Vinorelbina	
	Neoplasia gástrica	MACDONALD	Fluorouracilo Levofolinato dissódico	Metoclopramida
		Gástrico (CP + 5FU)	Cisplatina Fluorouracilo	Dexametasona Ondasetrom Cloreto de Potássio Manitol
ECF		Cisplatina Fluorouracilo Epirubicina	Dexametasona Ondasetrom Cloreto de Potássio Manitol	
Pneumologia	Carcinoma epidermoide do pulmão	CARBOPLATINA VINORELBINE ORAL	Carboplatina Vinorelbina	Dexametasona Ondasetrom
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	CARBOPLATINA ETOPOSIDO	Carboplatina Etoposido	Dexametasona Ondasetrom Ranitidina Hidroxizina
	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão	VINORELBINE ORAL (60 mg/m <sup>2</sup> )	Vinorelbina	
	Adenocarcinoma do pulmão – estadio IV	VINORELBINE ORAL (60 mg/m <sup>2</sup> )	Vinorelbina	
		PEMETREXEDO CARBOPLATINA	Pemetrexedo Carboplatina	Dexametasona Ondasetrom

		PEMETREXEDO	Pemetrexedo	Dexametasona Ondasetrom
<b>Hematologia</b>	Leucemia linfoide crónica, sem remissão	R-COP 21 Dias	Rituximab Ciclofosfamida Vincristina	Prednisolona Ondasetrom Paracetamol Clemastina Ranitidina
		FCR	Rituximab Ciclofosfamida Fludarabina	Paracetamol Clemastina
	Mieloma múltiplo, sem remissão	VMP (1x/semana)	Bortezomib Melfalano	Prednisolona
		VELDEX semanal	Bortezomib	Dexametasona
		CYBORD (ciclos 1-2)	Bortezomib Ciclofosfamida	Dexametasona
	Linfoma NCOP, gânglios linfáticos intratorácicos	R-CHOP 21 Dias	Ciclofosfamida Vincristina Doxorrubicina	Prednisolona Ondasetrom Lanitidina
Leucemia Linfoblástica Aguda	METOTREXATO	Metotrexato		
<b>Urologia</b>	Neoplasia da Bexiga	UROTÉLIO (Gemcitabina + Cisplatina 50 mg/m <sup>2</sup> )	Gemcitabina Cisplatina	Dexametasona Ondasetrom Cloreto de Potássio Manitol Metoclopramida
			Mitomicina	
			Imuno BCG	
<b>Reumatologia</b>	Artrite Reumatóide	METOTREXATO	Metotrexato	
			Rituximab	Clemastina Metilprednisolona
<b>Neurologia</b>	Doença de Pompe		Aglucosidase alfa	
<b>Oftalmologia</b>	Cataratas		Bevacizumab (uso off label)	

## Anexo 6

No CHCB, existem três tipos de bolsas de NP:

		Tipo de Bolsa		
		Central (NuTRiflex® Lipid especial)		Periférica (NuTRiflex® Lipid peri)
<b>Volume inicial da bolsa (ml)</b>		1875 (750 ml de solução de aminoácidos + 375 ml de emulsão lipídica + 750 ml de solução de glucose)	1250 (500 ml de solução de aminoácidos + 250 ml de emulsão lipídica + 500 ml de solução de glucose)	1250 (500 ml de solução de aminoácidos + 250 ml de emulsão lipídica + 500 ml de solução de glucose)
<b>Composição</b>				
Acetato (mmol)		90	60	40
Azoto (g)		15	10	5,7
Calorias Totais (kcal)		2215	1475	955
Cálcio (mmol)		7,95	5,3	3
Glicose (g)		270	180	80
Magnésio (mmol)		7,95	5,3	3
Osmolaridade (mOsm/L)		1330	1330	1761
Sódio (mmol)		100,5	67	60
Vitaminas lipossolúveis (ml)		5		
Aminoácidos (g)		107,7	71,8	40
Calorias não proteicas (kcal)		1795	1195	795
Cloro (mmol)		90	60	48
Fosfato (mmol)		30	20	7,5
Lípidos (g)		75	50	50
Oligoelementos (ml)		10		
Potássio (mmol)		70,5	47	30
Vitaminas hidrossolúveis (ml)		5		
Zinco (mmol)		0,06	0,04	0,03
Alanina-glutamina (ml)		100		
<b>Volume final da bolsa (ml)</b>	Com Alanina-glutamina	1990	1365	
	Sem Alanina-glutamina	1890	1265	
<b>Velocidades de Perfusão (ml/h)</b>	Com Alanina-glutamina	83	57	
	Sem Alanina-glutamina	79	53	

De acordo com a sua osmolaridade existem bolsas centrais e periféricas. Estas bolsas possuem volumes diferentes, que determinam o aporte calórico recebido pelo doente em glucose, solução de aminoácidos e eletrólitos e lípidos.

## Anexo 7

### Ficha de Preparação

#### Pomada de Nitroglicerina 0,25% e Cinchocaína 0,25%

Nº Guia/Lote: GP2015020007

Quantidade a preparar: 0,5

Data de preparação: 2015-02-03

Matérias-primas	Origem	Nº Lote e Validade	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do operador e data	Rubrica do supervisor e data
Cinchocaína 10 mg/g (pom Bism 20 g)			0,5 U			
Lanolina pura			20 g			
Nitroglicerina 5 mg/ml (sol Fr 5 ml)			100 mg			
Vaselina sólida (pom)			20 g			

Equipamento: balança de precisão, espátulas metálicas, misturador mecânico

#### Técnica de Preparação

1.	Verificar o estado de limpeza do laboratório	
2.	Verificar o estado de limpeza do material a utilizar, em especial do recipiente de mistura e misturador mecânico	
3.	Selecionar a embalagem com capacidade adequada à quantidade de matérias-primas a misturar	
4.	Colocar a hélice adequada e prendê-la ao meio do misturador	
5.	Pesar a vaselina sólida diretamente no recipiente do misturador mecânico	
6.	Pesar a lanolina e juntar à vaselina sólida	
7.	Adicionar a pomada de cinchocaína e a nitroglicerina à vaselina sólida e lanolina	
8.	Selecionar a velocidade de rotação mínima e ligar o misturador, colocando as mãos por baixo da plataforma inferior e desloca-la com movimentos verticais para iniciar a mistura	
9.	Misturar durante 1 minuto, a velocidade mínima (posição 2)	
10.	Retirar o recipiente do misturador	
11.	Passar o material por água corrente e coloca-lo em zona própria para posterior lavagem	

Material de Embalagem: embalagem opaca, com capacidade de 100 g (Lote, origem)

Serviço: SF

Prazo de Utilização e Condições de Conservação:

Prazo de Utilização é 30 dias

Prazo de validade é 2015-03-05

Conservar à Temperatura ambiente sem luz

#### Verificação

Ensaio	Especificações	Resultado	Rubrica do operador
Odor	Com cheiro característico	Conforme	
Aspetto	Homogéneo	Conforme	
Monografia	Conforme	Conforme	
Cor	Amarelado	Conforme	

Aprovado \_\_\_ Reprovado \_\_\_

Rubrica do Supervisor e data

**Observações:**

USO EXTERNO. Não digerir.

A pomada é estável durante 30 dias após a preparação

Conservar à temperatura ambiente, em embalagem opaca e bem fechada

100g de pomada contém 25g de nitroglicerina e 25g de cinchocaína

**Rótulo****Manipulado, Pomada de Nitroglicerina 0,25% e Cinchocaína 0,25%**

Cinchocaína 10 mg/g (pom Bisn 20 g)	0,5 U	
Lanolina pura	20 g	
Nitroglicerina 5 mg/ml (sol Fr 5 ml)		100 mg
Vaselina sólida (pom)	20 g	

Via de administração: Aplicação Tópica                      Posologia:

Doente:

Morada:

Médico:

Serviço:

Lote/Guia: GP2015020007

Data de preparação: 2015-02-03

Conservação: T ambiente sem luz

Validade: 2015-05-03

Obs.: USO EXTERNO. Não digerir.

A pomada é estável durante 30 dias após a preparação

Conservar à temperatura ambiente, em embalagem opaca e bem fechada

100g de pomada contém 25g de nitroglicerina e 25g de cinchocaína





## Anexo 9

### Medicamentos Comparticipados em Farmácia Comunitária em Regime Especial (INFARMED):

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho n.º 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013
PSORÍASE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

ICTIOSE	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90 %	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04
---------	---	------	------------------------------------

## Medicamentos Comparticipados em Farmácia Hospitalar em Regime Especial (INFARMED):

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
Artrite reumatóide; Espondilite anquilosante; Artrite psoriática; Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro  Procedimento de registo mínimo	100%	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12, Despacho n.º 14242/2012, de 25/10 e Despacho n.º 9082/2014, de 07/07
Fibrose quística	Medic. comparticipados	100%	Desp. 24/89, de 2/2
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Medicamentos incluídos no anexo do Desp. n.º 3/91, de 08 de Fevereiro  Lista de Medicamentos	100%	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Epnex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbeпоetina alfa); Mircera (Metoxipolietileno glicol-epoetina beta).	100%	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afectados pelo VIH	Medicamentos antiretrovíricos indicados para o tratamento da infeção pelo VIH/sida no termos e condições referidas no Despacho n.º 6716/2012	100%	Despacho n.º 6716/2012
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho	100%	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de Março	100%	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Síndrome de Lennox-Gastaut	Taloxa	100%	Desp. 13 622/99, de 26/5
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	100%	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06

Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	100%	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Doentes com hepatite C	Boceprevir; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b; Ribavirina; Sofosbuvir; Ledipasvir + Sofosbuvir.	100%	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02.
Esclerose múltipla (EM)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de Maio	100%	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 e Despacho n.º 13654/2012, de 12/10
Doentes acromegálicos	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01	100%	Desp. n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Rectificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho	100%	Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho
Hiperfenilalaninemia	Kuvan	100%	Despacho n.º 1261/2014, de 14/01