

**Papel do recetor de estrogénios acoplado à
proteína G (GPER) na proliferação e
sobrevivência de uma linha celular de glioma
humano**

**Experiência profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Rita Alexandra Raposo Guerreiro Mestre

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

fevereiro de 2022

Agradecimentos

A elaboração desta dissertação só foi possível graças ao apoio de várias pessoas, a quem dedico este projeto que simboliza mais uma etapa do meu percurso profissional.

Começo por deixar um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia Grave pelo conhecimento que me transmitiu, disponibilidade, amizade e confiança. Fizeram de mim uma melhor profissional. Agradecer especialmente à minha orientadora de estágio, Dr.^a Rita Gil, que sempre se mostrou disponível para esclarecer as minhas dúvidas. Agradecer também à Dr.^a Ana Roxo e à Dr.^a Maria João que são exemplos de liderança.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pêro da Covilhã, agradeço os conselhos e ensinamentos transmitidos, a elevada competência, a autonomia e a responsabilidade que me confiaram. Um especial agradecimento à Dr.^a Patrícia e à Dr.^a Marta.

À Professora Doutora Graça Baltazar por ter aceitado e me ter orientado em todas as etapas subjacentes à realização deste projeto. Sempre com toda a paciência, sentido prático e rigor necessários para a elaboração do mesmo.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, por me ter facultado gentilmente os compostos usados na componente laboratorial.

Agradeço igualmente à Inês, aluna de doutoramento, por toda a paciência, calma, disponibilidade e acompanhamento que me deu nesta fase. Sem ela o trabalho de laboratório teria sido mais difícil. Obrigada por todo o conhecimento que me transmitiu e por toda a ajuda prestada.

À Sara Meirinho agradeço toda a disponibilidade, prontidão e generosidade ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas.

Não posso também de deixar de agradecer aos meus amigos, em particular à Cristina, à Lina e à Mariana Guia, bem como aos meus familiares por todo o apoio.

Resumo

A presente dissertação surge no âmbito da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e encontra-se dividida em três capítulos que abordam o projeto de investigação e as experiências profissionalizantes realizadas no domínio da Farmácia Hospitalar e Comunitária.

O primeiro capítulo corresponde à componente de investigação, desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, referente ao papel do recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER) na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioblastoma (U87). O glioblastoma, também designado de astrocitoma, é um tumor do Sistema Nervoso Central altamente agressivo e invasivo, sendo a terapia convencional pouco eficaz na sua erradicação. Recentemente, vários estudos têm demonstrado o papel protetor do estradiol e de outros moduladores seletivos dos recetores de estrogénios na inibição da proliferação e da sobrevivência de células tumorais de glioblastoma. No entanto, o mecanismo pelo qual atuam ainda permanece indefinido, sobretudo em astrócitos, ficando a dúvida se o papel neuroprotetor dos compostos envolve os recetores clássicos de estrogénios ou o recetor membranar (GPER). Deste modo, o presente trabalho pretende avaliar o impacto de uma variedade de moduladores seletivos e não seletivos do recetor GPER na proliferação e/ou sobrevivência da linha celular U87, de forma a averiguar o potencial papel protetor deste recetor na progressão do glioblastoma. Conclui-se que o ligando seletivo do GPER, o G1, foi o composto estudado com maior impacto na proliferação e sobrevivência celular, causando uma redução significativa no crescimento tumoral *in vitro* para a maior concentração testada (1000 nM). Estudos adicionais sugerem que a ação do G1 esteja associada à interação com o recetor GPER. No entanto, dadas as limitações presentes torna-se imprescindível a realização de estudos futuros complementares, a fim de aprofundar e esclarecer os efeitos causados pelos compostos.

O segundo capítulo relata a minha experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar, que teve lugar no Hospital Pêro da Covilhã entre o período de 1 de março a 16 de abril. Compreende a descrição técnica das atividades desempenhadas e das várias etapas do circuito do medicamento e de outros produtos de saúde, mencionando-se igualmente as inúmeras vertentes do farmacêutico hospitalar.

O terceiro capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária, que decorreu na Farmácia Grave de 19 de abril a 9 de julho. Adicionalmente, também faz referência a um projeto intitulado “Programa de testagem CVP - Ensino Superior”, o qual participei durante 1 semana (3 a 7 de maio). Nesta seção é apresentada de forma geral o funcionamento da farmácia, os serviços farmacêuticos e outros serviços prestados, assim como as tarefas desenvolvidas e a componente técnico-científica.

Palavras-chave

GPER; 17 β -estradiol; glioma; G1; DHEA; farmácia comunitária; farmácia hospitalar

Abstract

This dissertation is part of the curricular unit Internship of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences and is divided into three chapters about the research project and the professional experiences carried out in the field of Hospital and Community Pharmacy.

The first chapter focus on the research component, developed at the Health Sciences Research Center of Beira Interior University, concerning the role of the G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in the proliferation and survival of a glioblastoma cell line (U87). Glioblastoma, also called astrocytoma, is a highly aggressive and invasive tumour of the Central Nervous System, and conventional therapy is ineffective in its eradication. Recently, several studies have demonstrated the protective role of estradiol and other selective estrogen receptor modulators in inhibiting the proliferation and survival of glioblastoma tumour cells. However, the mechanism by which they act remains undefined, especially in astrocytes, leaving the question whether the neuroprotective role of the compounds involves the classical estrogen receptors or the membrane receptor (GPER). Thus, the present work aims to evaluate the impact of a variety of selective and non-selective modulators of the GPER receptor on the proliferation and/or survival of the U87 cell line, to investigate the potential protective role of this receptor in the progression of glioblastoma. It is concluded that the GPER selective ligand, G1, was the studied compound with the greatest impact on cell proliferation and survival, causing a significant reduction in tumour growth *in vitro* at the highest concentration tested (1000 nM). Additional studies suggest that G1 action is associated with interaction with the GPER receptor. However, given the present limitations, it is essential to carry out further complementary studies in order to deepen and clarify the effects caused by the compounds.

The second chapter reports my professional experience in Hospital Pharmacy, which took place at Hospital Pêro da Covilhã, from March 1st to April 16th. It comprises the technical description of the activities performed and the various stages of the drug circuit and other health products, also mentioning the numerous aspects of the hospital pharmacist.

The third chapter concerns the internship in Community Pharmacy, which took place at Farmácia Grave from April 19th to July 9th. Additionally, it also refers to a project entitled “CVP Testing Program - Higher Education”, which I participated for a week (May 3rd to May 7th). In this section, are presented the functioning of the pharmacy, the pharmaceutical services and other services provided, as well as the tasks developed, and the technical-scientific component.

Keywords

GPER; 17β -estradiol; glioma; G1; DHEA; Community pharmacy; Hospital pharmacy.

Índice

1. Introdução	1
1.1. Gliomas	1
1.2. Estrogénios	4
1.2.1. Tipos de Recetores.....	5
2. Objetivos	10
3. Materiais e Métodos	11
3.1. Preparação dos compostos utilizados (Anexo 1)	11
3.1.1. Preparação do E2.....	11
3.1.2. Preparação do G1.....	11
3.1.3. Preparação de DHEA, oxo-DHEA, pregnenolona, oxo-pregnenolona, ICI 182,780 e G15	11
3.2. Preparação da linha celular U87	12
3.2.1. Manutenção das células U87.....	12
3.3. Criopreservação/Congelamento de células	13
3.4. Tripsinização	14
3.5. Contagem e sementeira de células	14
3.6. Incubação das células com os compostos em estudo	15
3.7. Ensaio de viabilidade celular: Ensaio MTT	16
3.7.1. Análise estatística dos dados	17
4. Resultados Experimentais e Discussão	19
4.1. Ação dos ligandos dos recetores de estrogénios na proliferação/viabilidade da linha celular U87	19
4.1.1. Ação do ligando endógeno dos recetores de estrogénios - E2 – na proliferação/viabilidade celular	19
4.1.2. Ação do ligando seletivo do GPER - G1 – na proliferação/viabilidade celular .	22
4.1.3. Ação de ligandos inespecíficos dos recetores de estrogénios - DHEA e 7-oxo- DHEA – na proliferação/viabilidade celular	24
4.1.4. Ação de ligandos inespecíficos dos recetores de estrogénios - pregnenolona e 7-oxo-pregnenolona – na proliferação/viabilidade celular	28
5. Conclusões	33
6. Referências bibliográficas	35
Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	39
1. Introdução	39
2. Recursos Humanos	41

3. Aquisição e Logística dos SFH	42
3.1. Seleção de Produtos Farmacêuticos	42
3.2. Aquisição de Produtos Farmacêuticos	44
3.3. Receção e Conferência de Produtos Farmacêuticos	46
3.4. Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	47
3.4.1. Controlo de Validades	49
3.4.2. Controlo de <i>Stocks</i>	51
4. Distribuição de Medicamentos	52
4.1. Distribuição tradicional ou clássica	52
4.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	53
4.2.1. Sistema de reposição de níveis de <i>stocks</i> por carregamento e troca de “carros”	54
4.2.2. Distribuição semiautomática: <i>Pyxis</i> TM	54
4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)	55
4.4. Distribuição em regime de ambulatório	58
4.4.1. Setor de Ambulatório	58
4.4.2. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório	60
4.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a Circuitos Especiais	65
4.5.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP).....	65
4.5.2. Medicamentos Hemoderivados	67
5. Farmacotecnia	69
5.1. Preparações Estéreis	70
5.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica (NP) e Outras Preparações Estéreis ...	70
5.1.2. Manipulação e Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos.....	73
5.1.3. Controlo Microbiológico	76
5.2. Preparação de Manipulados Não Estéreis	78
5.3. Reembalagem de Medicamentos	80
5.4. Preparação de Água Purificada	82
6. Farmácia Clínica	83
6.1. Acompanhamento das Visitas Clínicas	84
6.2. Farmacocinética Clínica	84
6.3. Farmacovigilância	85
6.3.1. Farmacovigilância Ativa.....	86
7. Reconciliação Terapêutica	87
8. Informação de Medicamentos e registo de Intervenções Farmacêuticas	88
9. Ensaio Clínicos	89
10. Qualidade: indicadores e objetivos	91

11. Conclusão	92
12. Referências bibliográficas.....	93
Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	97
1. Introdução	97
2. Farmácia Grave.....	98
2.1. Localização e Caracterização	98
2.2. Horário de Funcionamento.....	98
2.3. Recursos Humanos	99
2.4. Espaço Físico	101
2.4.1. Espaço Exterior	101
2.4.2. Espaço Interior	102
2.5. Sistema Informático (2)	106
2.6. Aprovisionamento e Armazenamento	106
2.6.1. Critérios de seleção dos fornecedores e aquisição de produtos	107
2.6.3. Devoluções.....	110
2.6.4. Preços e margens legais de comercialização	111
2.6.5. Armazenamento	111
2.6.5.1. Controlo de Temperatura e Humidade	112
2.6.5.2. Controlo de <i>stocks</i> e de prazos de validade	112
2.7. Atendimento e dispensa de Medicamentos	113
2.7.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	113
2.7.2. Dispensa de Medicamentos.....	114
2.7.2.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	116
2.7.2.1.1. Receita Manual.....	118
2.7.2.1.2. Receita Eletrónica Materializada (REM)	119
2.7.2.1.3. Receita Eletrónica Desmaterializada (RED)	120
2.7.2.2. Regimes de Comparticipação	120
2.7.2.3. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)	121
2.7.2.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM): Automedicação.....	122
2.8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	124
2.8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	124
2.8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	125
2.8.2.1. Produtos dietéticos infantis.....	126
2.8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	126
2.8.4. Medicamentos de uso veterinário	127
2.8.5. Dispositivos médicos	128

2.9. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia Grave	129
2.9.1. Medição da Pressão Arterial	129
2.9.2. Medição da Glicemia, Colesterol Total e Triglicéridos	130
2.9.3. Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis.....	132
2.9.4. Testes de Gravidez.....	132
2.9.5. Testes Rápido de Antigénio (TRAg) para o SARS-CoV-2	133
2.9.5.1. Outros projetos.....	134
2.9.6. Consultas	134
2.9.6.1. Consultas de Nutrição	134
2.9.6.2. Consultas de Podologia	135
2.9.6.3. Consultas de Cessação Tabágica	135
2.9.7. Serviço de Enfermagem	136
2.9.8. Preparação Individualizada da Medicação (PIM).....	136
2.9.9. Entrega de Medicamentos ao domicílio.....	137
2.9.10. VALORMED	138
2.10. Preparação de Medicamentos	139
2.10.1. Preparações Extemporâneas de Medicamentos	141
2.11. Contabilidade e Gestão	141
2.12. Projeto Saúde das Farmácias Portuguesas.....	143
2.13. Projetos e Formações desenvolvidas na Farmácia Grave	143
3. Conclusão	146
4. Referências bibliográficas.....	147
ANEXOS.....	151

Lista de Figuras

Capítulo 1 - Papel do recetor GPER na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano

Figura 1 - Algoritmo simplificado da classificação de um glioblastoma com base nas características histológicas e genéticas, segundo a classificação da OMS.

Figura 2 - Esquematização da via de biossíntese das hormonas esteroides.

Figura 3 - Mecanismo de ação do 17 β -estradiol (E2).

Figura 4 - Vias de sinalização ativadas por GPER nos astrócitos.

Figura 5 – Redução de MTT por células U87 expostas a diferentes concentrações (1 a 1000 nM) de 17 β -estradiol (E2), durante 48 horas.

Figura 6 – Redução de MTT por células U87 após tratamento do E2 a 1000 nM na presença do bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM - ICI).

Figura 7 – Redução de MTT por células U87 após tratamento do E2 a 1000 nM na presença do antagonista G15 (10 mM).

Figura 8 – Redução de MTT por células U87 expostas a um modulador seletivo do recetor GPER, o G1, em concentrações entre 1 e 1000 nM, durante 48 horas.

Figura 9 – Redução de MTT por células U87 expostas ao agonista seletivo do recetor GPER (G1, 1000 nM) na presença do bloqueador do recetor GPER (G15, 10 mM).

Figura 10 – Redução de MTT por células U87 expostas a um ligando inespecífico dos recetores de estrogénios, a DHEA.

Figura 11– Redução de MTT por células U87 expostas a um ligando inespecífico dos recetores de estrogénios, a DHEA.

Figura 12 – Redução de MTT por células U87 expostas ao análogo estável da DHEA (7-oxo-DHEA) a diferentes concentrações (1 a 1000 nM), durante 48 horas.

Figura 13 – Redução de MTT por células U87 expostas ao análogo estável da DHEA, a 7-oxo-DHEA.

Figura 14 – Redução de MTT por células U87 após exposição à pregnenolona em concentrações entre 1 e 1000 nM, durante 48 horas.

Figura 15 – Redução de MTT por células U87 expostas à pregnenolona.

Figura 16 – Redução de MTT por células U87 após exposição à 7-oxo-pregnenolona em diferentes concentrações (1 a 1000 nM), durante 48 horas.

Figura 17 – Redução de MTT por células U87 após o tratamento com a 7-oxo-pregnenolona a 1000 nM, durante 48 horas, na presença do bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM, ICI).

Figura 18 – Redução de MTT por células U87 expostas à 7-oxo-pregnenolona (1000 nM) na presença do antagonista G15 (10 mM).

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Figura 1 – Organização dos recursos humanos dos SFH do CHUCB, mais especificamente do Hospital Pêro da Covilhã.

Figura 2 – Esquematização do controlo de superfície (zaragatoa) realizado na CFL.

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Figura 1 – Organização dos recursos humanos da Farmácia Grave.

Figura 2 - Espaço exterior da Farmácia Grave.

Figura 3 - Distribuição das montras da Farmácia Grave por cada entidade responsável.

Figura 4 – Interior da Farmácia Grave.

Figura 5 – Gabinete destinado à medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, administração de injetáveis e vacinas e de consultas.

Figura 6 - Laboratório da Farmácia Grave.

Lista de Tabelas

Capítulo 1 - Papel do recetor GPER na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano

Tabela 1 - Protocolo Stupp para o tratamento de glioblastoma.

Tabela 2 – Características dos recetores de estrogénios.

Tabela 3 – Papel do GPER nas funções de diferentes tecidos.

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Tabela 1 – Valores de pressão e temperatura recomendados para o sistema modular de salas limpas – NP e outros estéreis.

Tabela 2 – Valores de pressão e temperatura do sistema modular de salas limpas – Citotóxicos e Biológicos.

Tabela 3 – Parâmetros avaliados no controlo microbiológico do sistema modular de salas limpas.

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 1 – Atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio em Farmácia Comunitária.

Lista de Acrónimos

Capítulo 1 - Papel do recetor GPER na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
BHE	Barreira Hematoencefálica
DHEA	Desidroepiandrosterona
DMEM-HG	Dulbecco's Modified Eagle's Medium High Glucose
DMSO	Dimetilsulfóxido
E2	17 β -estradiol
ER	Recetores Clássicos de Estrogénios, do inglês estrogen receptors
ERK	Cinases Reguladas por Sinal Extracelular, do inglês extracellular signal-regulated kinases
GBM	Glioblastoma Multiforme
GPER	Recetor de Estrogénios Acoplado à Proteína G, do inglês G protein-coupled estrogen receptor
IDH	Isocitrato Desidrogenase
MAPK	Proteína Cinase Ativada por Mitogénio, do inglês mitogen-activated protein kinase
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5-difeniletrozólio
PBS	Tampão fosfato salino, do inglês Phosphate Buffer Saline
PI3K	Fosfatidilinositol-3-Cinase, do inglês Phosphoinositide 3-kinases
PLC	Fosfolipase C, do inglês phospholipase C
SERMs	Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénios, do inglês Selective estrogen receptor modulators
SFB	Soro Fetal Bovino
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TCGA	The Cancer Genome Atlas

Capítulo 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistentes Operacionais
APFH	Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
AT	Assistentes Técnicos
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First Expire, First Out</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
HDI	Hospital de Dia
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
JCI	<i>Joint Commission International</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento

SAL	Setor de Aquisição e Logística
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
SIE	Serviço de Instalações e Equipamentos
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos injetáveis
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional Português
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CVP	Cruz Vermelha Portuguesa

DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral de Saúde
DMO	Diretiva de Medicamentos Falsificados
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FEFO	<i>First Expire, First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
hCG	Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana
HTA	Hipertensão Arterial
INE	Instituto Nacional de Estatística
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIM	Preparação Individualizada de Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RED	Receita Eletrónica Desmaterializada
REM	Receita Eletrónica Materializada
RGPD	Regulamento Geral de Proteção de Dados
SABA	Solução Antissética de Base Alcoólica
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens de Medicamentos, Lda.

Capítulo 1 - Papel do recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER) na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano

1. Introdução

1.1. Gliomas

O termo 'glioma' designa tumores com origem no Sistema Nervoso Central (SNC), mais precisamente nas células da glia (astrócitos, oligodendrócitos, microglia e células endimárias) (1–5). O glioma mais comum no Homem é o astrocitoma, o qual afeta os astrócitos, e que também pode ser designado de glioblastoma multiforme (GBM). O GBM representa cerca de 50% dos gliomas diagnosticados e 15% dos tumores cerebrais primários (6). É extremamente agressivo e, por esse motivo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou-o como astrocitoma de grau IV. Caracteriza-se por um crescimento rápido e altamente invasivo, com uma taxa de recorrência elevada e propensão a necrose, angiogénese, e resistência à terapia convencional. Em média, apenas 2 a 5% dos doentes sobrevivem mais de 5 anos (7–9).

Outra característica da sua malignidade reside na heterogeneidade molecular, como resultado da presença de diferentes populações celulares no mesmo tumor, o que dificulta o desenvolvimento de terapêuticas eficazes (10). Consoante a sua origem e fenótipo, os GBM dividem-se em 'primários' ou 'secundários'. Cerca de 90% correspondem ao subtipo primário, que se desenvolve rapidamente (semanas) e tem uma maior incidência a partir dos 55 anos de idade. O GBM secundário é raro, surge a partir de um glioma pré-existente de menor grau e afeta sobretudo doentes mais jovens (1,10). Após o diagnóstico, a esperança média de vida dos doentes é de apenas 16 meses. As manifestações neurológicas mais comuns são: mudanças de comportamento, défices motores e sensoriais, convulsões, entre outros (11,12).

Em 2016, a OMS criou uma nova classificação dos tumores do SNC (Figura 1). Esta classificação tem em consideração as características histológicas e genéticas, mais concretamente a presença/ausência da mutação na enzima isocitrato desidrogenase (IDH).

A IDH está envolvida em vários processos metabólicos (transdução de sinal, síntese lipídica, stress oxidativo, respiração celular) e é responsável pela conversão do isocitrato em α -cetogluturato para posterior produção do agente redutor NADPH (7,13).

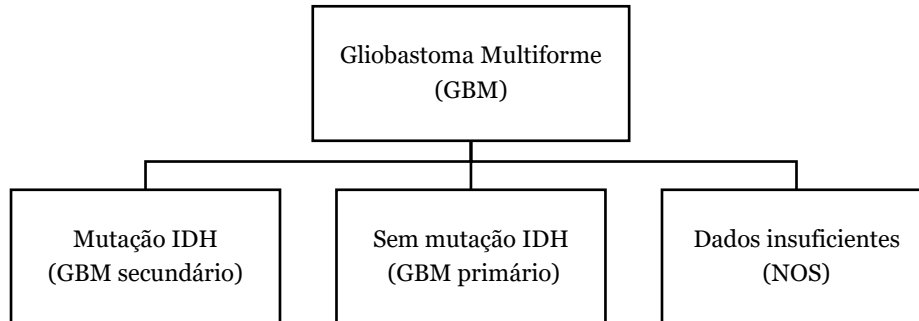


Figura 1 - Algoritmo simplificado da classificação de um glioblastoma com base nas características histológicas e genéticas, segundo a classificação da OMS. (7). A designação NOS indica que a informação é insuficiente para avaliar esta mutação.

Apesar de na última década se ter assistido a progressos na genética e epigenética do GBM, a etiologia da doença e o mecanismo molecular subjacente permanecem desconhecidos. Um estudo recente realizado pelo *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) revelou que várias mutações genéticas e anomalias em vias de sinalização celulares estão envolvidas no desenvolvimento e progressão do GBM. Porém, dada a sua natureza infiltrativa e localização em áreas cerebrais críticas, atualmente não existe um método eficaz para o erradicar/curar (10,14).

O tratamento *standard* para doentes recém-diagnosticados com GBM baseia-se no Protocolo Stupp (Tabela 1), o qual consiste em cirurgia com máxima resseção, radioterapia pós-operatória acompanhada de quimioterapia com temozolomida por 6 semanas, seguida de quimioterapia adjuvante com temozolomida (15,16).

Tabela 1 – Protocolo Stupp para o tratamento de glioblastoma, adaptado de *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual* 2017 (Chu & DeVita Jr, 2017).

Terapia Adjuvante (Radioterapia + Quimioterapia)	
Radioterapia	Quimioterapia com temozolomida
2 Gy/dia durante 5 dias por semana (total de 6 semanas).	75 mg/m ² por dia durante 6 semanas em combinação com radioterapia. Pausa de 1 mês. Repetir temozolomida em monoterapia a cada 28 dias com dose de 150 mg/m ² durante 5 dias (no máximo, 6 ciclos). Se a dose for bem tolerada, aumentar até 200 mg/m ² nos ciclos seguintes.
Para profilaxia de <i>Pneumocystis pneumonia</i> , durante o regime de combinação, os doentes devem ser colocados sob inalação de pentamidina ou sulfametoxazol + trimetoprim.	

Gy: Grays

De destacar, a eficácia limitada da quimioterapia convencional nestes tumores, que é atribuída à reduzida penetração na Barreira Hematoencefálica (BHE), à heterogeneidade molecular, à resistência intrínseca do tumor e à toxicidade inespecífica dos tratamentos (14).

Quanto aos fatores de risco para desenvolvimento de glioblastoma, estes não são claros, sendo que até à data os únicos estabelecidos são a exposição a doses altas de radiação ionizante e certas condições genéticas raras (neurofibromatose e esclerose tuberosa). Contudo, há dados que sugerem que a exposição ocupacional a solventes orgânicos e pesticidas pode ser um fator de predisposição (17). Por sua vez, a taxa de incidência aumenta com a idade (0,15 por 100000 em crianças e 15,03 por 100000 em doentes entre os 75 e os 84 anos) e é 1,6 vezes mais elevada nos homens comparativamente às mulheres em idade reprodutiva. Várias evidências sugerem fortemente que os estrogénios exercem um papel protetor no desenvolvimento de gliomas, especialmente durante a pré-menopausa (1–3,18).

1.2. Estrogénios

Os estrogénios são hormonas esteroides sintetizados a partir do colesterol (Figura 2), sendo o 17β -estradiol (E2) a forma mais potente. A biossíntese destas hormonas ocorre em diferentes locais do organismo, principalmente nas gónadas sexuais (ovários e testículos) pela ação da aromatase e, em menor quantidade, nas glândulas suprarrenais, placenta, cérebro e tecido adiposo (1–3).

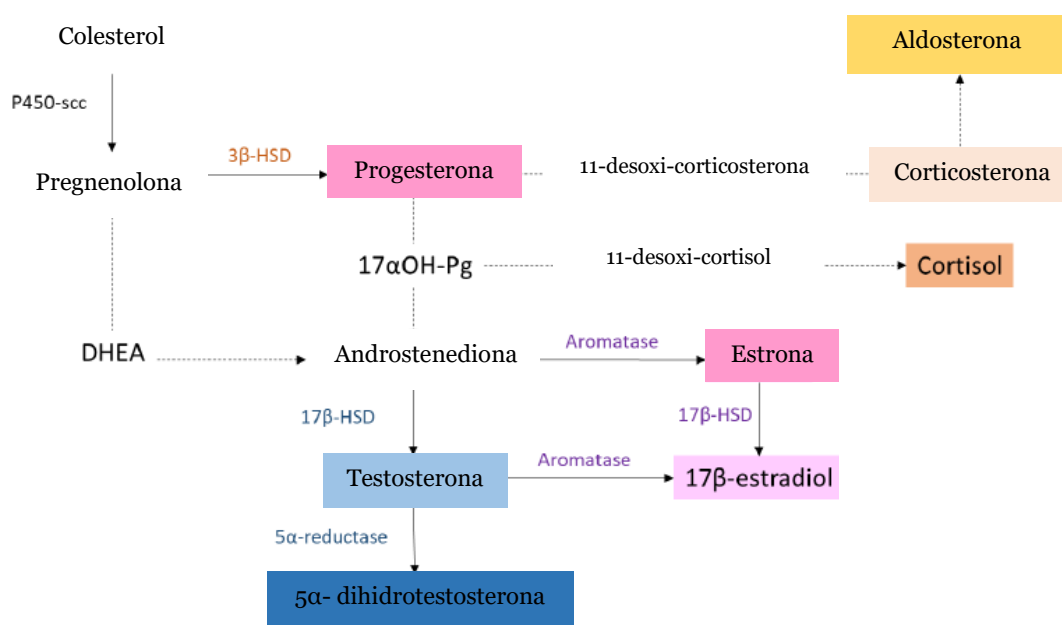


Figura 2 – Esquematização da via de biossíntese das hormonas esteroides. Retirado de Hirtz e Rech 2020. (1)

Os estrogénios desempenham funções fisiológicas importantes em vários tecidos e órgãos. A nível cerebral, regulam a aprendizagem, cognição, humor, memória, neurodesenvolvimento e neurodegeneração (2,19,20).

Várias evidências suportam a hipótese de que o E2 e outros moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERMs) inibem a proliferação celular de gliomas e induzem a morte celular, desempenhando um papel neuroprotetor. Assim, os estrogénios são capazes de modular três dos principais mecanismos associados ao estabelecimento de um tumor maligno: proliferação, migração/invasão e sobrevivência celular. O seu papel protetor varia com a dose de estrogénio e a linha celular utilizada (1–3).

1.2.1. Tipos de Recetores

A atividade destes compostos esteroides pode resultar da interação com dois tipos de recetores: os recetores clássicos de estrogénios (ER), que se subdividem em ER α e ER β , e o recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER, anteriormente designado GPR30), identificado pela primeira vez em 1996 em células de cancro da mama (Tabela 2). Existem ainda outras isoformas do ER α , como ER α 36 e ER α 46 (21).

Tabela 2 – Características dos recetores de estrogénios. (4)

Características	Recetores clássicos de estrogénios (ER)		Recetor de estrogénio acoplado à proteína G (GPER)
	ER α	ER β	
Categoria	Recetores nucleares		Recetores acoplados à proteína G
Localização	Núcleo		Membrana celular
Estrutura	Domínio de ligação ao ADN, a ligantes e domínio N-terminal		7 regiões α -helicoidais transmembranares, 4 segmentos extracelulares e 4 segmentos citosólicos
Distribuição nos tecidos	Hipotálamo, hipocampo, testículos, epidídimo, ovário, endométrio, útero, próstata, rim, fígado, mama, músculo, tecido adiposo	Testículos, próstata, ovário, endométrio vascular, bexiga, cólon, glândula suprarrenal, pâncreas, músculo, tecido adiposo	SNC e SNP, útero, ovário, glândulas mamárias, testículos, pâncreas, rim, fígado, glândulas suprarrenais e pituitárias, sistema cardiovascular, tecido adiposo

ADN: Ácido Desoxirribonucleico; SNC: Sistema Nervoso Central; SNP: Sistema Nervoso Periférico

Embora os efeitos protetores do E2 no SNC sejam amplamente atribuídos aos ER, evidências crescentes demonstram que o GPER também desempenha um papel crucial nas funções neurológicas mediadas por E2, devido à sua expressão em todo o SNC e sistema nervoso periférico (SNP) (22,23).

Os ER localizam-se predominantemente no núcleo e citoplasma e, em menor percentagem na membrana plasmática (24).

Os efeitos celulares mediados por ER ocorrem no período de horas a dias pelo facto de envolverem mecanismos de ação genómica. A ligação de E2 ou outros compostos estrogénicos a ER provoca modificações conformacionais no recetor e a sua dimerização. Os dímeros são translocados para o núcleo da célula, onde interagem diretamente com sequências específicas de DNA ou indiretamente através de fatores de transcrição, para regular a expressão de genes-alvo. Vários coativadores podem modular a expressão do recetor (24).

Embora ER α e Er β sejam estruturalmente semelhantes, existem diferenças significativas nos seus domínios de ligação, responsáveis pela sua seletividade para ligandos distintos. Recentemente, diferentes isoformas de ER α e Er β foram detetadas em cérebros normais e em astrocitomas (1). No entanto, um outro estudo conduzido por Liu e colegas provou que os GBM expressavam predominantemente as isoformas de Er β (1,25).

Os mecanismos de sinalização desencadeados pelo ER em células cerebrais são bem conhecidos, sobretudo o efeito do Er β , que tem maior expressão em neurónios e astrócitos de diferentes regiões do cérebro, comparativamente ao ER α (26,27). Sareddy et al. (2012) demonstrou que agonistas Er β podiam ser potenciais agentes terapêuticos por inibirem o crescimento de gliomas. Deste modo, alguns medicamentos seletivos para Er β (DNP, liquiritigenina) demonstraram ter um efeito anti-tumoral (26).

Por sua vez, o GPER é expresso na membrana plasmática e nas membranas intracelulares do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi. De salientar que a sua expressão é ubíqua em todo o corpo, incluindo cérebro, placenta, fígado, próstata, órgãos reprodutores, células imunes, entre outros, (Tabela 3), onde regula múltiplas ações. Este padrão de expressão é influenciado pela idade, espécie, sexo, doença e tecido. Por exemplo, no hipotálamo de hamster os níveis de GPER foram significativamente superiores em fêmeas adultas relativamente aos machos adultos. Apesar destas evidências, ainda não é claro se o nos humanos também há esta expressão diferencial (4,24,28).

Tabela 3 – Papel do GPER nas funções de diferentes tecidos. (4,5)

Sistema	Função
Sistema Nervoso	Libertação de neurotransmissores Proteger da neurodegeneração
Sistema Imunitário	Apoptose de timócitos (células T imaturas)
Sistema Cardiovascular	Regulação do tónus vascular Proteger da lesão miocárdica
Osso	Densidade mineral óssea
Pâncreas	Manter a função metabólica da insulina
Rins	Proteger da nefropatia hipertensiva

O GPER é responsável por ativar outro tipo de resposta celular, chamada de não-genómica ou extra-nuclear. A interação específica de um ligando com o recetor de membrana ativa uma cascata de sinalização envolvendo segundos mensageiros e efeitos rápidos, desencadeados em segundos a minutos. Como exemplos de cascatas de sinalização destaca-se a mobilização de cálcio intracelular, a estimulação da produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMP_c), a regulação da cascata de sinalização do fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK)/ cinases reguladas por sinal extracelular (ERK) e a regulação positiva da expressão de alguns genes (c-fos, ciclina D2 e Bcl-2) (Figura 3) (4,24).

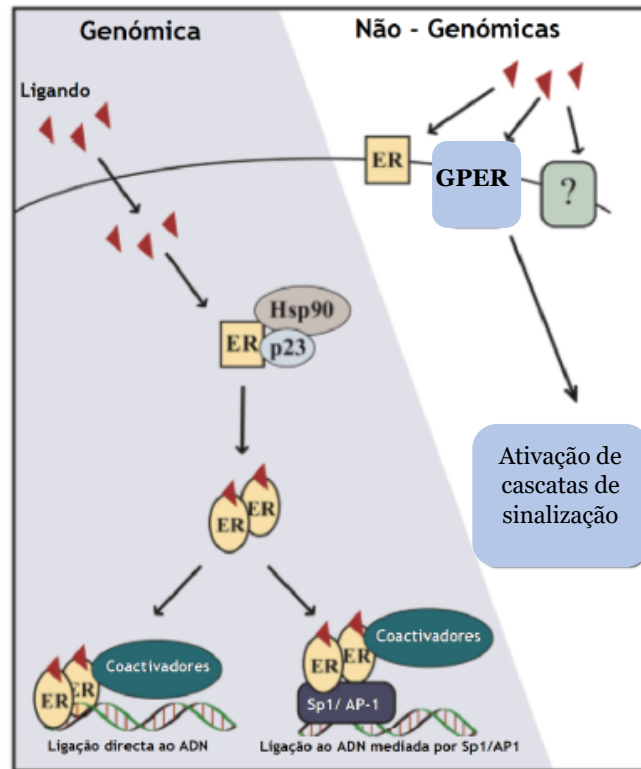


Figura 3 - Mecanismo de ação do 17β-estradiol (E2). A partir de Luo e Liu, 2020. (1)

AP-1: proteína ativadora-1; Hsp90: heat-shock protein 90 (estabiliza o ER no estado inativo de forma a responder rapidamente à sinalização hormonal); SP-1: proteína estimuladora-1

O mecanismo pelo qual o GPER atua, incluindo a sua ação biológica, função e papel já foi estudado em vários tipos de cancro, mas ainda permanece indefinido para os tecidos neuronais. Roque et al. (2019), demonstrou que o agonista seletivo de GPER, o G1, induzia a apoptose de astrócitos, pelo facto de promover a atividade da fosfolipase C (PLC) e aumentar os níveis intracelulares de cálcio (Figura 4). Ainda neste estudo, foi observado que o composto G15 (antagonista seletivo de GPER) suprimia a apoptose de astrócitos, o que sugere um impacto direto do recetor GPER na viabilidade celular (2,29).

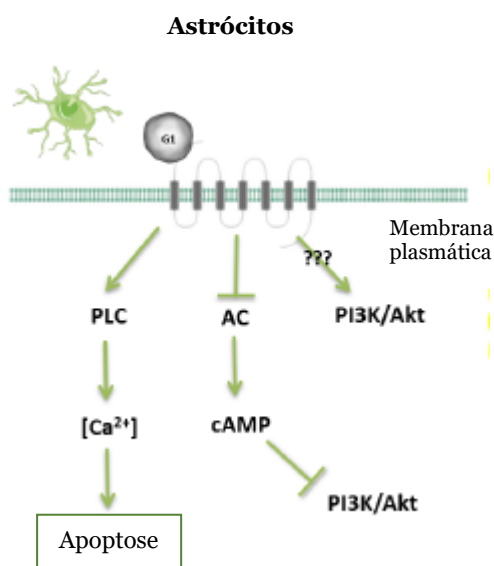


Figura 4 - Vias de sinalização ativadas por GPER nos astrócitos. A partir de Roque et al. (2019). (28)

No entanto, o número de estudos sobre as ações do GPER em astrócitos ainda é muito limitado. Neste âmbito, é de extrema importância aprofundar e esclarecer os mecanismos de sinalização específicos deste recetor membranar nesta população celular de forma a elucidar o seu potencial papel protetor em patologias cerebrais, como o GBM.

O uso de compostos com atividade estrogénica tem suscitado um interesse particular na modulação da sobrevivência e/ou proliferação das células tumorais de GBM, devido às suas ações anti-proliferativas e anti-tumorais. Várias evidências têm demonstrado que nessas células, estas substâncias podem interagir diretamente com o recetor GPER e iniciar respostas celulares não genómicas (1–3).

O presente trabalho tem como objetivo investigar o papel do recetor GPER num modelo *in vitro* de glioblastoma humano (U87). Para analisar o seu impacto na proliferação/viabilidade celular foram testados uma variedade de moduladores seletivos e não seletivos do recetor. Inclui-se o ligando endógeno (E2) e os obtidos por síntese química (G1, Desidroepiandrosterona (DHEA), pregnenolona, 7-oxo-DHEA e 7-oxo-pregnenolona). Adicionalmente, os mesmos compostos foram testados na presença de bloqueadores específicos dos recetores de estrogénios, ICI 182, 780 (antagonista seletivo de ER α /Er β) e G15 (antagonista seletivo de GPER). O objetivo é avaliar o potencial papel do recetor GPER na progressão do GBM.

2. Objetivos

O objetivo primário deste trabalho é estudar o papel do recetor de estrogénios acoplado à proteína G (GPER) na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano (U87), recorrendo a ensaios de viabilidade celular.

São objetivos secundários deste trabalho:

- i. Determinar o impacto de um agonista específico do GPER (G1) na proliferação e sobrevivência da linha celular U87.
- ii. Comparar a ação do G1 com a de agonistas não seletivos do recetor (DHEA e pregnenolona) e, ainda com os seus análogos estáveis (7-oxo-DHEA e 7-oxo-pregnenolona).
- iii. Avaliar a participação do GPER nos efeitos da 7-oxo-DHEA e 7-oxo-pregnenolona, por análise da ação destes análogos na presença de um antagonista seletivo do GPER (G15).

3. Materiais e Métodos

3.1. Preparação dos compostos utilizados (Anexo 1)

3.1.1. Preparação do E2

A partir da solução *stock* de E2 (17 β -estradiol, Ref. 3301, Calbiochem) foram preparadas soluções intermédias. A solução *stock* de E2 foi preparada a 5 mM em dimetilsulfóxido (DMSO, Ref. D5879, Honeywell). A partir desta solução foram efetuadas diluições sucessivas, em meio de cultura DMEM-HG (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium High Glucose*, Sigma-Aldrich) para se obterem as soluções finais com as concentrações requeridas para o estudo (1, 10, 100 e 1000 nM).

3.1.2. Preparação do G1

A partir da solução inicial de G1 (Ref. 3577/10, *Tocris Bioscience*) foram preparadas soluções intermédias. A solução inicial de G1 foi preparada a 10 mM em DMSO. A partir desta procederam-se a diluições sucessivas, em meio de cultura, para se obterem as concentrações de 1, 10, 100 e 1000 nM.

3.1.3. Preparação de DHEA, oxo-DHEA, pregnenolona, oxo-pregnenolona, ICI 182,780 e G15

Os compostos Desidroepiandrosterona (DHEA), oxo-DHEA, pregnenolona, oxo-pregnenolona foram sintetizados e, gentilmente, cedidos pelo Professor Samuel Silvestre da Universidade da Beira Interior. Os compostos DHEA, oxo-DHEA, pregnenolona, oxo-pregnenolona, ICI 182,780 (Fulvestrant) e G15 (Ref. 271703, Calbiochem) foram preparados a 10 mM em 10% de DMSO, repartidos em alíquotas e conservados a -4°C. Para cada composto, a partir das soluções *stock* foram preparadas soluções intermédias por diluição em meio de cultura, de forma a obter as concentrações 1, 10, 100 e 1000 nM.

3.2. Preparação da linha celular U87

As células U87 são uma linha celular de células de glioblastoma humano com características epiteliais aderentes. Normalmente, denominadas de U87 MG (*malignant glioma*). A linha U87 utilizada no estudo foi cedida pelo Professor Francisco Cascalheira da Universidade da Beira Interior.

As células U87 foram cultivadas em frascos de 25 cm³ com 5 mL de meio DMEM-HG suplementado com 10% (v/v) de Soro Fetal Bovino (SFB, Ref. BCS0615, Biochrom AG), 0,1% (v/v) de gentamicina (Sigma-Aldrich) e 2,5 g/L de tampão bicarbonato de sódio (Ref. 6081968-1000, LABCHEM). A preparação do meio de cultura consistiu na dissolução de 6,7 g de DMEM e de 1,25 g bicarbonato de sódio () em 450 mL de água Milli-Q (sistema *Millipore*, Milford, MA, USA), sob agitação constante. O pH da mistura resultante foi ajustado a 7,2 e, posteriormente, na Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV), adicionou-se o SFB e gentamicina. Procedeu-se à filtração do meio e ao seu armazenamento a 4°C. Antes de ser adicionado às células o meio foi aquecido a 37°C.

As células foram mantidas em cultura na incubadora (Nuair, Plymouth, USA) a 37°C com uma atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂. O meio de cultura foi renovado a cada 3 dias. Quando as culturas apresentavam 60-70% de confluência foram tripsinizadas e expandidas para novos frascos de cultura. Todos os procedimentos foram realizados em ambiente estéril.

3.2.1. Manutenção das células U87

Na manipulação de linhas celulares são utilizadas CFLV de classe II, situadas nas salas de cultura celular, de forma a proporcionar um ambiente estéril, livre de contaminações por microrganismos. Para isso, a lâmpada UV da câmara permaneceu ligada durante 15 minutos antes do início dos procedimentos, para esterilizar a área de trabalho. Todo o material foi sujeito a esterilização prévia por calor húmido e pressão (autoclave) e, antes de ser colocado no interior da CFLV foi pulverizado com etanol a 70%. Todos os meios de cultura e soluções a usar foram sujeitas a aquecimento prévio em banho termostaticado (Grant Instruments, Cambridge, Inglaterra) a 37°C. No final, o material utilizado foi desinfetado com lixívia e descartado adequadamente, sendo a incineração e a esterilização os métodos usados.

Relativamente às condições de cultura, as células U87 foram cultivadas no meio de cultura DMEM-HG suplementado com 10% de SFB, que fornece os constituintes essenciais

(hormonas, fatores de crescimento) para o crescimento e desenvolvimento celular. A este meio foi ainda adicionada gentamicina, que inibe a proliferação bacteriana, limitando a possibilidade de ocorrência de contaminações.

As células U87 crescem aderentes aos frascos de cultura, não sendo necessário o revestimento adicional da superfície destes frascos com polímeros que simulem a matriz extracelular.

De forma a acompanhar o crescimento celular e a evitar possíveis contaminações, as células foram observadas ao microscópico ótico (Olympus, Tokyo, Japão) regularmente. Caso fosse detetada alguma cultura contaminada (ex.: alteração da cor do meio, meio turvo), era imediatamente removida da incubadora e descartada.

3.3. Criopreservação/Congelamento de células

A criopreservação tem como objetivo obter um banco de células. Para tal, é utilizado um agente crioprotetor, neste caso o DMSO, que previne a formação de cristais intracelulares e, conseqüentemente, a lise celular. Após a contagem das células na câmara de *Neubauer*, estas foram divididas em tubos de criopreservação de 1 mL, sendo congeladas 5×10^5 células/tubo. De seguida, foi adicionado a cada tubo o DMEM-HG suplementado com 40% de SFB, 0,1% de gentamicina e 10% de DMSO. No final, as células foram congeladas em azoto líquido (-180°C).

Para uso das células U87 preservadas em azoto líquido procedeu-se ao seu descongelamento gradual. Para isso, os tubos de criopreservação foram transferidos para -80°C durante um período de 5 horas e, posteriormente, para o frigorífico. Em ambiente estéril, foram adicionados às células em cada tubo 5 mL de meio de cultura previamente aquecido a 37°C. Seguiu-se a centrifugação (Sigma 2-16 KL) a 990g durante 3 minutos. O sobrenadante foi descartado, para remoção de todo o meio de criopreservação e o *pellet* ressuscitado em meio de cultura (5 mL). No final, a suspensão celular foi colocada em frascos de cultura de 25 cm³, observada ao microscópico ótico para confirmar a adequada morfologia das células, e incubada a 37°C numa atmosfera humidificada com 5% de CO₂. O meio foi substituído a cada 3 dias e, assim que foi atingida uma confluência de 60-70%, as células foram tripsinizadas e expandidas para novos frascos de cultura.

3.4. Tripsinização

As linhas celulares caracterizam-se por um crescimento rápido e contínuo, podendo ser repetidamente subcultivadas por semanas ou meses. A subcultura de células implica a remoção do meio de cultura, a desagregação das células aderentes por tripsina, uma enzima proteolítica que destrói a matriz e as proteínas de ligação. Este processo inicia-se com a aspiração do meio de cultura e lavagem da cultura em tampão fosfato salino (PBS: NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM e KH₂PO₄ 1,8 mM, com pH a 7,4) a 37°C. O PBS permite remover resíduos de células mortas ou de SFB do meio de cultura, o qual inibe a ação da tripsina. Após a aspiração do PBS, adicionaram-se 1,5 mL de tripsina (0,5 g/L) e incubou-se a 37°C durante 3 a 5 minutos, com o objetivo de facilitar a ação da tripsina. Neste passo deve ser feito um controlo da progressão da tripsinização. Ou seja, logo que as células se destaquem da superfície do frasco deve inativar-se a enzima, pois uma exposição excessiva das células à tripsina diminui a viabilidade celular. O processo de destacamento das células é facilitado pela aplicação de ligeiras pancadas secas no frasco, seguidas de observação ao microscópico para confirmar se as células já se encontravam em suspensão. Em caso afirmativo, foram adicionados de imediato 3,5 mL de meio de cultura completo para neutralizar a ação da tripsina. De seguida, todo o conteúdo foi transferido para um tubo e centrifugado a 150g durante 3 minutos. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* ressuspendido em 5 mL meio de cultura. A suspensão celular obtida foi dividida em novos frascos de cultura previamente identificados com a designação da linha celular, o número da passagem, o acrónimo do operador e a data.

3.5. Contagem e sementeira de células

Após a ressuspensão do *pellet* em meio de cultura, descrito na seção anterior, procedeu-se à contagem de células viáveis em câmara de *Neubauer*, com o objetivo de determinar a densidade celular por poço aquando da sua sementeira.

Em primeiro lugar, procedeu-se a uma diluição de 1:1 da suspensão celular obtida em azul de tripano (Ref. 189350250, ACROS). A mistura resultante foi colocada na câmara de *Neubauer* e com o auxílio de um microscópico ótico contaram-se as células viáveis, que não incorporaram o corante, em cada um dos quatro quadrantes.

Após a contagem das células viáveis, procedeu-se à sua sementeira a uma densidade $2,1 \times 10^3$ células/200 μ L/poço em placas de cultura de 96 poços. Para este estudo as células foram sempre cultivadas nos poços centrais, de forma a minimizar a heterogeneidade nas trocas gasosas. As placas foram incubadas, durante 4 dias, a 37°C em atmosfera humidificada com 5% de CO₂.

3.6. Incubação das células com os compostos em estudo

Com a finalidade de estudar o efeito dos compostos em estudo na proliferação e viabilidade celular da linha U87 e, conseqüentemente, o seu efeito citotóxico foram preparadas soluções diluídas dos mesmos a partir das soluções *stock*. Os compostos a testar foram: G1, E2, DHEA, oxo-DHEA, pregnenolona e oxo-pregnenolona.

Após 4 dias em cultura, as células foram observadas ao microscópio para confirmar uma confluência celular de 60-70% e, também para averiguar a morfologia das células e se o aspeto geral da cultura era o adequado. Posteriormente, pipetou-se para cada poço o volume calculado das soluções diluídas dos vários compostos a testar. Para cada condição experimental foram feitos 4 replicados. Para além da testagem dos compostos em estudo foram sempre preparados poços apenas com células e meio de cultura, correspondentes à situação considerada como controlo. Numa primeira fase, os compostos foram adicionados a diferentes concentrações (de 1 a 1000 nM), para o estudo concentração-efeito (Anexo 2). Na segunda parte do trabalho, os compostos em estudo foram adicionados na concentração 1000 nM. Em algumas condições experimentais os poços foram incubados previamente com um bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM) ou um bloqueador seletivo do recetor GPER (G15, 10 mM). Nestes casos os bloqueadores foram adicionados à cultura uma hora antes da adição dos compostos a testar (Anexo 3 e 4).

Em todos os ensaios as células foram incubadas com os compostos durante 48 horas e, no final desse período, foram observadas ao microscópico ótico para verificar o aspeto da cultura. Posteriormente, foi estudada a viabilidade celular pelo ensaio do MTT.

3.7. Ensaio de viabilidade celular: Ensaio MTT

O ensaio de brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5-difeniletrazólio (MTT) é um método colorimétrico útil na quantificação da viabilidade e proliferação celular. Além disso, permite estudar a citotoxicidade de compostos *in vitro* e a sensibilidade das células a determinadas substâncias. Apresenta inúmeras vantagens, desde o processamento rápido das amostras (simplicidade) até à precisão e segurança nos resultados obtidos. O princípio do teste baseia-se no facto de células viáveis possuírem uma atividade mitocondrial elevada. Em células viáveis a enzima mitocondrial succinato-desidrogenase reduz o MTT, de cor amarelada, a cristais de formazano, de cor roxa e insolúveis em água. Para a dissolução destes cristais é adicionado um solvente orgânico (solução de 0,04 M HCl em isopropanol). A absorvância da solução resultante é medida por espectrofotometria a 570 nm. Quanto maior o valor de absorvância, maior o número de células viáveis e metabolicamente ativas presentes na cultura.

Após 48 horas de exposição das células U87 com os compostos a testar, procedeu-se ao ensaio de MTT. O meio de cultura foi aspirado e substituído pela solução de MTT 0,5 mg/mL, em meio de Krebs (NaCl 136,9 mM, KCl 5,36 mM, CaCl₂ 1,26 mM, MgCl₂ 0,49 mM, KH₂PO₄ 0,44 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄ 3,38 mM, glicose 5,56 mM, com pH a 7,2). Adicionou-se a cada poço 100 µL da solução previamente aquecida, em ambiente estéril e na ausência de luz. As células foram incubadas com esta solução durante 1 hora a 37°C. Finalizado o período de incubação, removeu-se a solução de MTT, aspirando-se cuidadosamente o sobrenadante de cada poço de forma a preservar os cristais de formazano. Os cristais foram solubilizados com 100 µL de solução de HCl 0,04 M em isopropanol, mantendo sempre a placa tapada para evitar a volatilização deste solvente orgânico. As placas de cultura foram agitadas num agitador orbital para dissolver todo o precipitado. A absorvância da solução foi medida, numa placa de 96 poços, a 570 nm, com subtração da absorvância a 620 nm (filtro de referência), recorrendo a um leitor de microplacas (Bio-rad Laboratories: Hercules, CA, USA).

Cada condição experimental foi testada em quadruplicado, tendo sido calculado o valor médio das absorvâncias e o respetivo desvio padrão. Relativamente aos poços da condição controlo, a média das absorvâncias desses poços foi considerada 100%. Os valores de absorvância dos compostos em estudo foram convertidos em percentagem de redução de MTT relativamente ao controlo, o que possibilitou comparar a percentagem de redução de MTT na presença ou ausência desses compostos em relação ao controlo.

3.7.1. Análise estatística dos dados

No tratamento dos dados obtidos e nas respetivas análises estatísticas foi utilizado o *software* GraphPad Prism® versão 8.0.1. A partir dos valores obtidos no ensaio MTT foi calculada a média e o erro padrão da média. Os gráficos são apresentados como percentagem relativamente às condições controlo (% do controlo) e representam a média das absorvâncias \pm erro padrão da média do número de experiências independentes, indicado sobre cada coluna dos gráficos. Em cada experiência independente cada condição experimental foi efetuada em quadruplicado.

Para comparações múltiplas, ou seja, entre mais de dois grupos de dados aplicou-se o teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Dunnett*. Foram considerados efeitos estatisticamente significativos quando os valores de $p < 0,05$.

4. Resultados Experimentais e Discussão

4.1. Ação dos ligandos dos recetores de estrogénios na proliferação/viabilidade da linha celular U87

A fim de avaliar se os compostos em estudo afetavam a proliferação e/ou a viabilidade da linha celular U87 recorreu-se ao ensaio do MTT. Os compostos em estudo incluíram o ligando endógeno, E2, o agonista seletivo do recetor GPER, G1, e ligandos não específicos do recetor GPER, DHEA, 7-oxo -DHEA, pregnenolona e 7-oxo-pregnenolona. (1,28,30,31). A primeira fase do trabalho foi iniciada com um estudo concentração-efeito, onde os compostos foram testados nas seguintes concentrações: 1 nM, 10 nM, 100 nM e 1000 nM. As concentrações usadas no estudo basearam-se na literatura (32), mas também em trabalhos anteriores realizados pelo grupo de investigação no qual este projeto se insere, e ainda na fase de otimização de condições experimentais realizada ao longo do presente trabalho.

4.1.1. Ação do ligando endógeno dos recetores de estrogénios - E2 - na proliferação/viabilidade celular

O presente trabalho foi iniciado com um estudo concentração-efeito do ligando endógeno dos recetores de estrogénios, E2, na proliferação e na viabilidade de células U87. Os dados obtidos mostram que, contrariamente ao esperado, não houve nenhuma alteração significativa na redução de MTT (Figura 5), ou seja, a exposição a E2 não alterou a proliferação e/ou morte celular.

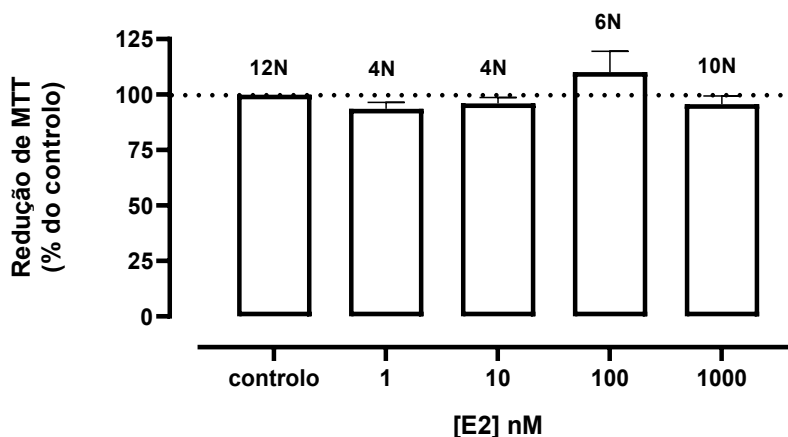


Figura 5 – Redução de MTT por células U87 expostas a diferentes concentrações (1 a 1000 nM) de 17 β -estradiol (E2), durante 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média.

Apesar de existirem estudos acerca do efeito dos estrogénios em células cancerígenas, os resultados não são concordantes. Como já mencionado na ‘Introdução’, os estrogénios são capazes de modular várias etapas da progressão de glioblastomas. Neste sentido, o E2 pode causar o crescimento ou morte celular em condições distintas, dependendo da expressão dos recetores de estrogénios e da concentração de E2 (1). Encontra-se descrito que E2 5 nM promove um aumento significativo na proliferação celular e na expressão de genes envolvidos no metabolismo mitocondrial em células de glioblastoma humano (2). Em contrapartida, concentrações elevadas de E2 inibem a proliferação celular e desencadeiam a apoptose em células de cancro da mama positivas para os recetores de estrogénios devido à ativação da via JNK (2).

Num segundo ensaio, avaliámos o impacto do bloqueio dos recetores ER α /Er β pelo composto ICI 182,780 (Fulvestrant). As células U87 foram expostas a este antagonista durante 1 hora, antes da adição dos compostos em estudo. Os resultados obtidos (Figura 6) mostram que, contrariamente ao esperado, nesta situação, em que o E2 atua apenas através de recetores diferentes dos ER α e Er β , continua a não se observar qualquer alteração na redução do MTT.

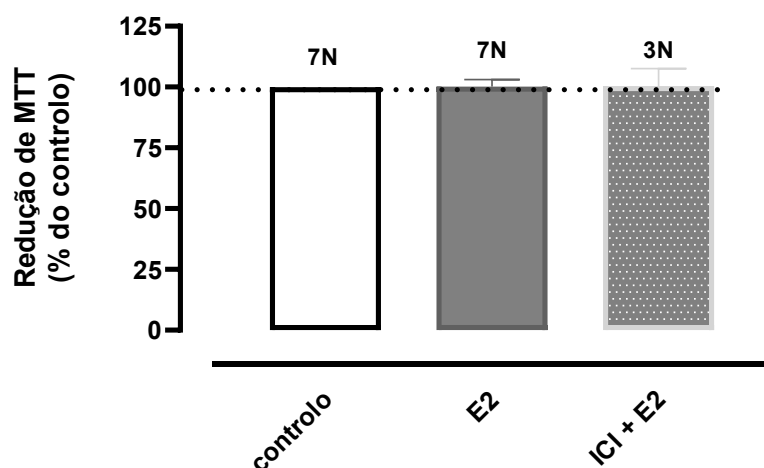


Figura 6 – Redução de MTT por células U87 após tratamento do E2 a 1000 nM na presença do bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM - ICI). O antagonista foi adicionado uma hora antes do E2, seguindo-se mais 48 horas de incubação com os dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média.

Vários estudos demonstraram que o composto ICI 182,780 se comporta como um antagonista específico dos recetores clássicos de estrogénios, embora exerça também uma ação agonista para o recetor GPER, com uma afinidade de ligação de 30-50 nM (4,28). Assim, ICI 182,780 acaba por desempenhar uma dupla ação: bloqueia os recetores ER α /Er β e ativa o recetor GPER. Além disso, também se encontra descrito que E2 é um ligando com ação agonista para o recetor membranar, apresentando afinidades de ligação consideravelmente superiores para GPER (3-6 nM) do que para ER α /Er β (0,1-1 nM) (4). Neste sentido, era de esperar que a adição de ICI 182,780 às células U87 ativasse o recetor membranar e, conseqüentemente, E2 interagisse apenas via recetor GPER, para o qual apresenta uma maior afinidade de ligação.

Procedemos também ao bloqueio seletivo do recetor GPER pelo composto G15. Neste caso, é expectável que o E2 atue apenas via recetores ER α /Er β . Também neste ensaio não se observaram alterações significativas na redução do MTT (Figura 7).

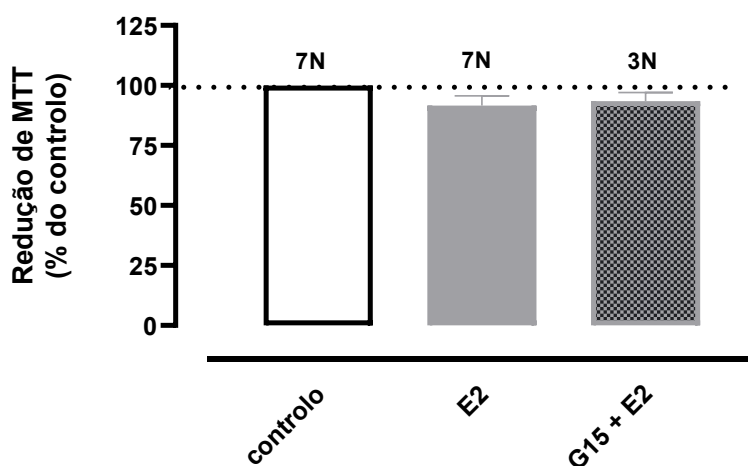


Figura 7 — Redução de MTT por células U87 após tratamento do E2 a 1000 nM na presença do antagonista G15 (10 mM). O G15 foi adicionado uma hora antes da adição do E2 e, posteriormente, as células foram incubadas durante mais 48 horas na presença dos dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média (teste ANOVA).

Tal como referido na ‘Introdução’, os estrogénios são compostos capazes de modular a sobrevivência e/ou a proliferação de células tumorais de GBM desempenhando, portanto um efeito anti-tumoral e anti-proliferativo (1–3). Encontra-se documentado que a ação anti-tumoral dos estrogénios se deve à interação com vários subtipos de recetores de estrogénios.

Apesar de E2 atuar como um ligando endógeno de todos os subtipos de recetores de estrogénios, os dados obtidos sugerem que nas concentrações testadas não apresenta qualquer alteração significativa a nível da proliferação e/ou viabilidade das células U87. Em estudos futuros seria importante avaliar o efeito de concentrações de E2 superiores a 1000 nM.

4.1.2. Ação do ligando seletivo do GPER - G1 – na proliferação/viabilidade celular

De forma a avaliar a ação da ativação do recetor GPER na proliferação e/ou viabilidade das células U87 realizou-se um estudo concentração-efeito com o agonista seletivo do recetor GPER, G1. Os dados obtidos mostram que apenas a maior concentração testada, 1000 nM, causou uma alteração significativa na redução de MTT ($p=0,0016$; Figura 8). Esta

concentração induziu uma diminuição de cerca de 21% na redução do MTT, ou seja, a exposição a esta concentração de G1 reduziu a proliferação e/ou aumentou a morte celular.

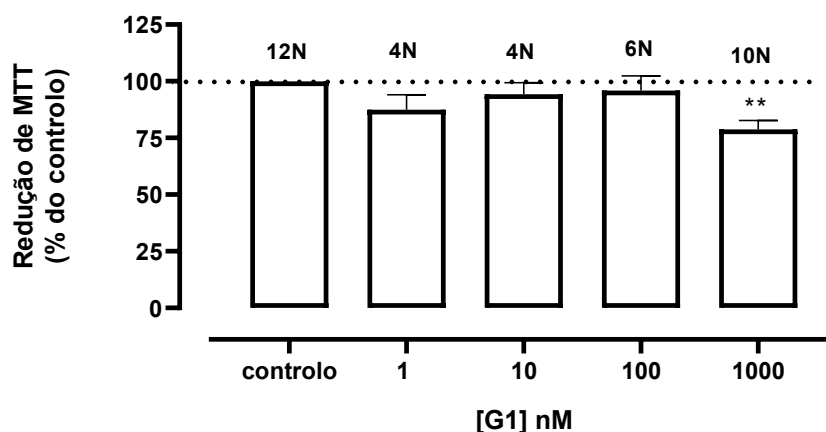


Figura 8 – Redução de MTT por células U87 expostas a um modulador seletivo do recetor GPER, o G1, em concentrações entre 1 e 1000 nM, durante 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas sobre cada barra, experiências realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo (sem G1) e representam a média \pm erro padrão da média. ** $p < 0,01$ relativamente ao controlo.

Para esta condição experimental não se realizou o estudo na presença do antagonista ICI 182,780, uma vez que o G15 é um antagonista altamente seletivo do GPER ($K_d > 10$ nM) e, como tal, não interage com os recetores clássicos de estrogénios (4).

Avaliámos também o impacto do bloqueio seletivo do recetor GPER pelo antagonista G15 (Figura 9), com o objetivo de confirmar que o efeito do G1 resultou da sua ação no recetor GPER.

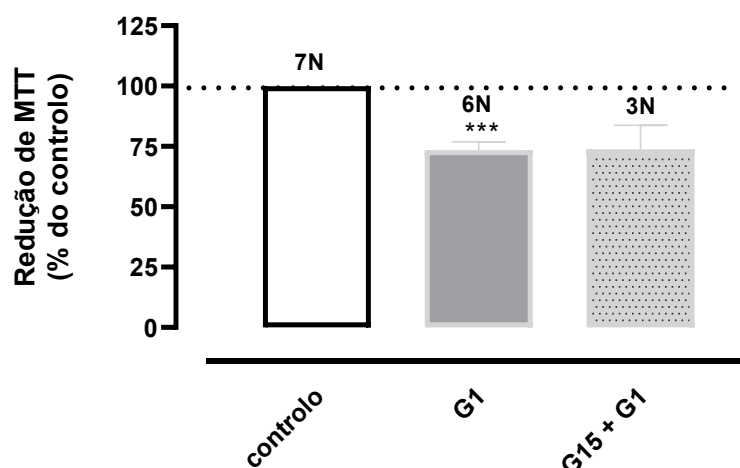


Figura 9 – Redução de MTT por células U87 expostas ao agonista seletivo do recetor GPER (G1, 1000 nM) na presença do bloqueador do recetor GPER (G15, 10 mM). O G15 foi adicionado uma hora antes da adição do G1. As células foram incubadas durante mais 48 horas com os dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas sobre cada barra, experiências realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo (controlo, sem G1 ou G15) e representam a média \pm erro padrão da média. *** $p < 0,001$ relativamente ao controlo.

Os resultados obtidos mostram que na presença simultânea de G1 e G15 não se observaram alterações significativas na redução de MTT.

No entanto, um estudo em astrócitos levado a cabo por Roque et al. (2019) e os seus colegas observou que o G1 induzia a apoptose celular pelo facto de ativar a PLC e aumentar os níveis intracelulares de cálcio. Por sua vez, o G15 apresentava o efeito oposto, quer isto dizer que suprimia a apoptose (2,29).

Com base nos resultados obtidos, seria expectável que a adição de G15 ao composto G1 provocasse uma alteração na redução de MTT, ou seja, um aumento neste parâmetro, que se traduziria numa maior proliferação das células U87 e, conseqüentemente, numa diminuição da sua morte.

4.1.3. Ação de ligandos inespecíficos dos recetores de estrogénios - DHEA e 7-oxo-DHEA – na proliferação/viabilidade celular

A exposição da linha celular U87 a DHEA, na gama de concentrações testada (1 a 1000 nM), não alterou significativamente a redução do MTT, comparativamente ao grupo controlo (Figura 10). Contudo, parece existir uma tendência para um aumento (11%) na redução de MTT para a concentração de 10 nM.

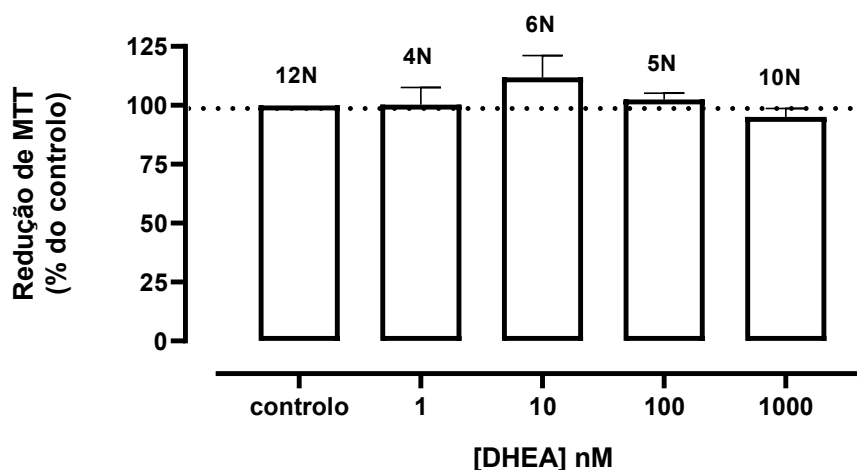


Figura 10 – Redução de MTT por células U87 expostas a um ligando inespecífico dos recetores de estrogénios, a DHEA. As células foram tratadas, durante 48 horas, com uma gama de concentrações (1 a 1000 nM) de DHEA. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas no gráfico sobre cada barra, experiências realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são apresentados em relação ao controlo (controlo, ausência de qualquer composto) e representam a média \pm erro padrão da média

Trabalhos anteriores com células HepG2 expostas a DHEA verificaram que este composto em concentrações superiores (100-200 μ M) era capaz de inibir a proliferação celular (30).

No caso da exposição prévia das células U87 a bloqueadores específicos dos recetores de estrogénios (ICI 182,780 e G15) também não se observaram alterações significativas na redução do MTT (Figuras 11A e B).

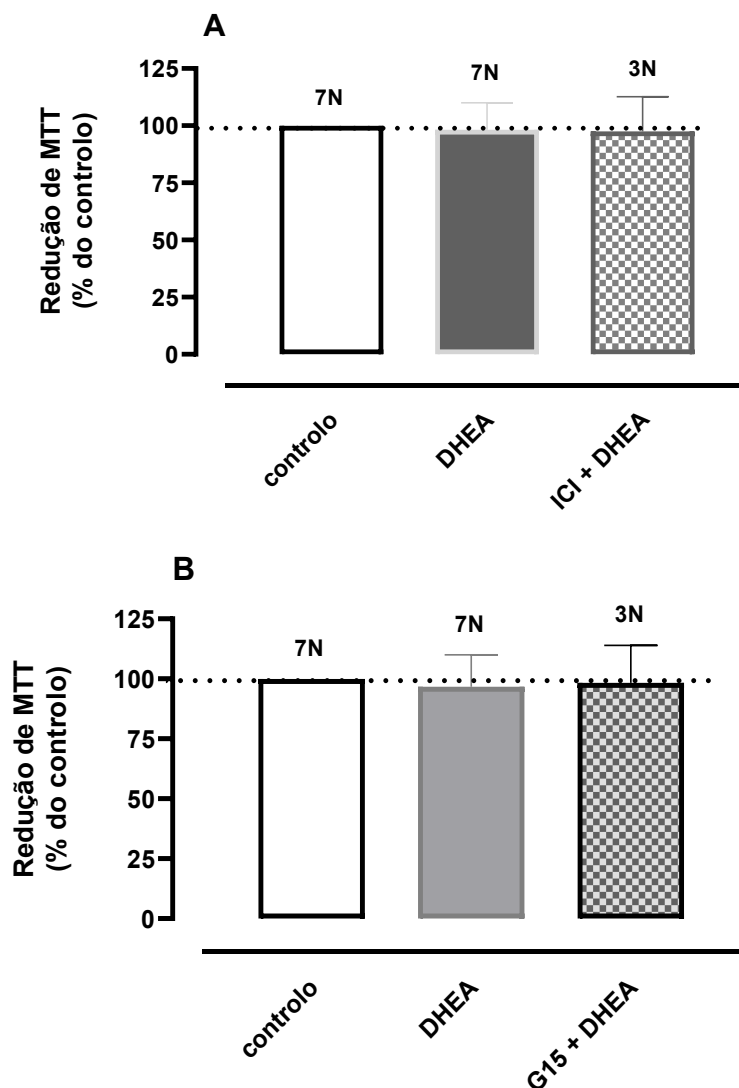


Figura 11 – Redução de MTT por células U87 expostas a um ligando inespecífico dos recetores de estrogénios, a DHEA. **(A)** Ação da DHEA (1000 nM) após incubação de 1 hora com o antagonista ICI (ICI 182,780, 10 mM - ICI), seguida de mais 48 horas de incubação com os dois compostos. **(B)** Efeito da DHEA (1000 nM) na presença do bloqueador do recetor GPER (G15, 10 mM). O G15 foi adicionado 1 hora antes da adição da DHEA. As células foram depois incubadas mais 48 horas com os dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra experiências realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são apresentados em relação ao e representam a média \pm erro padrão da média.

Relativamente aos resultados obtidos no primeiro ensaio com o análogo estável da DHEA, a 7-oxo-DHEA, verificou-se que este composto era capaz de induzir uma alteração significativa na redução do MTT na maior concentração testada ($p=0,0034$), embora o efeito tenha sido reduzido, diminuição de 7,5% na redução do MTT comparativamente ao grupo controlo (Figura 12).

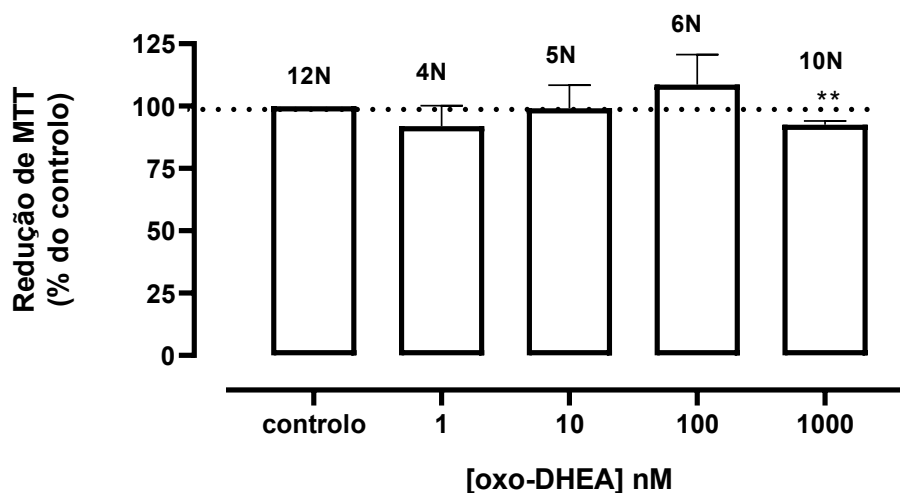
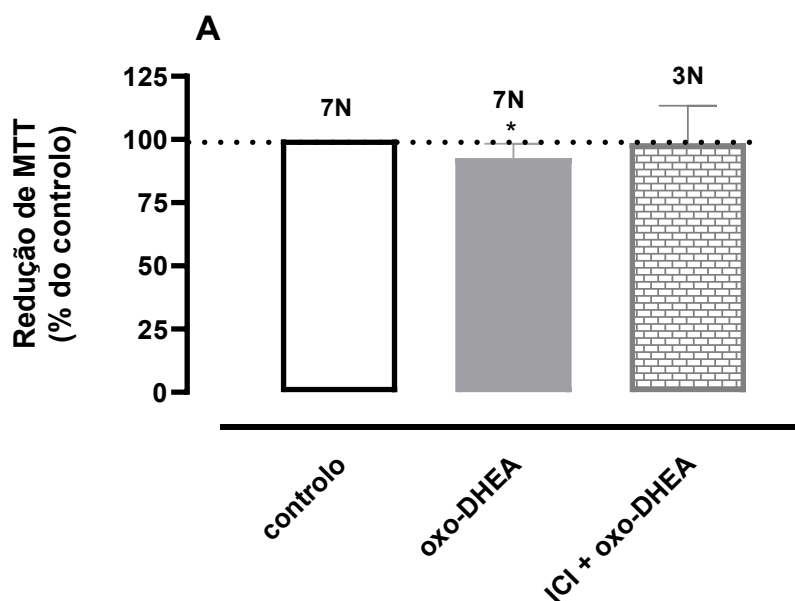


Figura 12 – Redução de MTT por células U87 expostas ao análogo estável da DHEA (7-oxo-DHEA) a diferentes concentrações (1 a 1000 nM), durante 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média. ** $p < 0,01$ relativamente ao controlo.

Em células U87 expostas previamente ao antagonista ER, ICI 182,780, ou ao antagonista GPER, G15, a ação da 7-oxo-DHEA na proliferação/sobrevivência celular foi perdida (Figuras 13A e B), o que pode indicar que a ação da 7-oxo-DHEA na proliferação celular requer a participação do recetor GPER e dos ER.



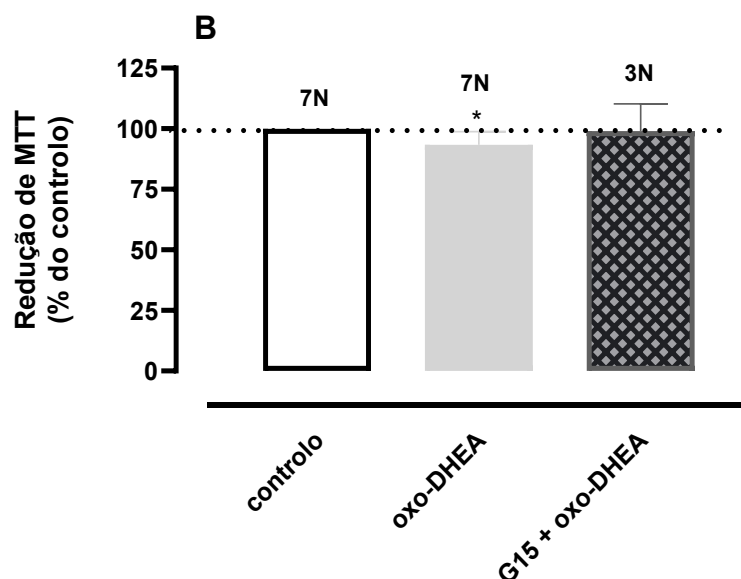


Figura 13 – Redução de MTT por células U87 expostas ao análogo estável da DHEA, a 7-oxo-DHEA. **(A)** Efeito da 7-oxo-DHEA (1000 nM) na presença do bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM, ICI). O ICI foi adicionado 1 hora antes da adição da 7-oxo-DHEA, seguindo-se a incubação por mais 48 horas com os dois compostos. **(B)** Ação da 7-oxo-DHEA na presença do antagonista G15 (10 mM). O G15 foi adicionado 1 hora antes da adição da 7-oxo-DHEA. As células foram incubadas durante mais 48 horas com os dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média. * $p < 0,05$ relativamente ao controlo.

4.1.4. Ação de ligandos inespecíficos dos recetores de estrogénios - pregnenolona e 7-oxo-pregnenolona – na proliferação/viabilidade celular

O estudo concentração-efeito para a pregnenolona mostrou que nenhuma das concentrações testadas induziu alterações significativas na redução do MTT, indicando que a exposição das células U87 a este composto não afetou a sua proliferação e/ou morte celular (Figura 14).

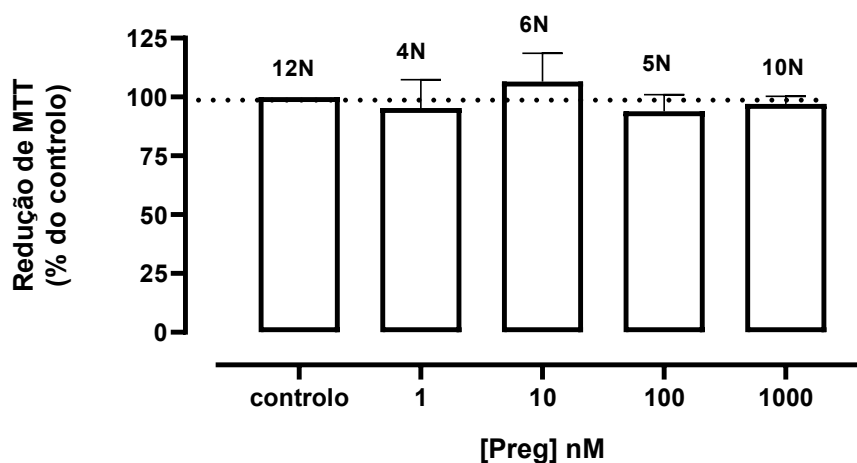
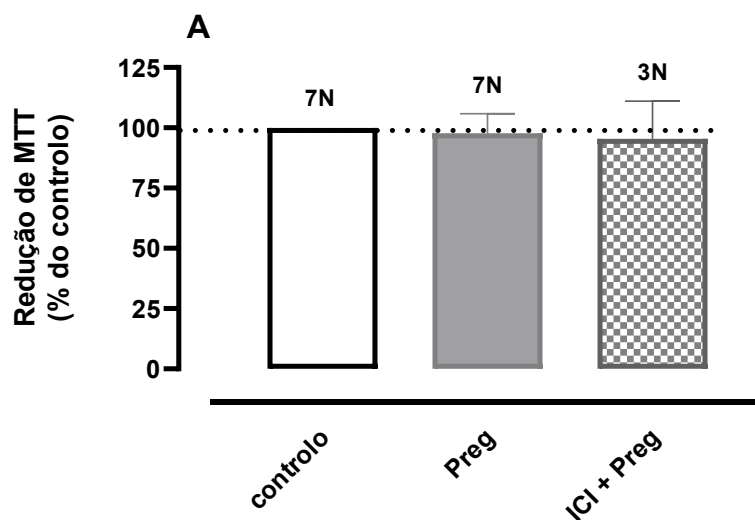


Figura 14 – Redução de MTT por células U87 após exposição à pregnenolona em concentrações entre 1 e 1000 nM, durante 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas no gráfico sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média.

Na presença de bloqueio dos recetores de estrogénios por antagonistas específicos (ICI 182,780 e G15), a pregnenolona também não teve qualquer efeito na redução do MTT (Figuras 15A e B).



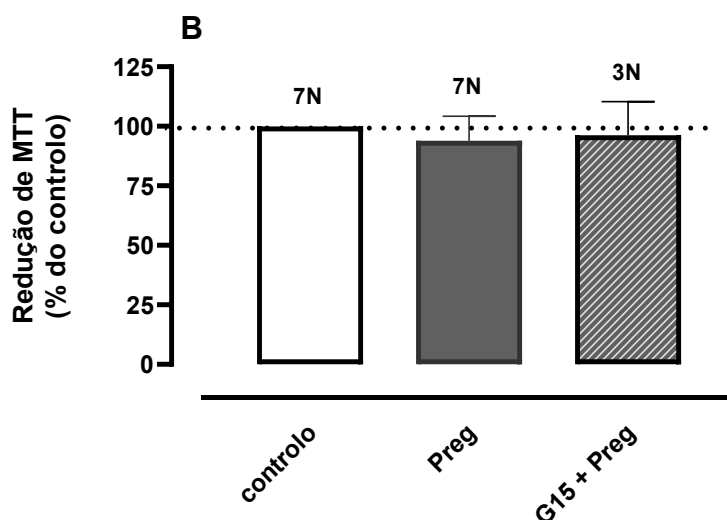


Figura 15 – Redução de MTT por células U87 expostas à pregnenolona. **(A)** Efeito da pregnenolona (1000 nM) na presença do antagonista ICI (ICI 182,780, 10 mM). A adição de ICI ocorreu 1 hora antes da adição da pregnenolona. As células foram incubadas com estes compostos durante mais 48 horas. **(B)** Ação da pregnenolona (1000 nM) na presença do antagonista G15 (10 mM). O G15 foi adicionado uma hora antes da adição da pregnenolona. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média.

Os resultados obtidos sugerem que a pregnenolona na gama de concentrações testada não afeta a proliferação e/ou viabilidade das células U87.

Curiosamente, a exposição das células U87 ao análogo estável da pregnenolona, 7-oxo-pregnenolona, durante 48 horas, induziu uma alteração significativa na redução do MTT para a concentração 1000 nM ($p=0,0399$), comparativamente ao grupo controlo (Figura 16), indicando que a exposição a 7-oxo-pregnenolona reduziu a proliferação e/ou aumentou a morte celular.

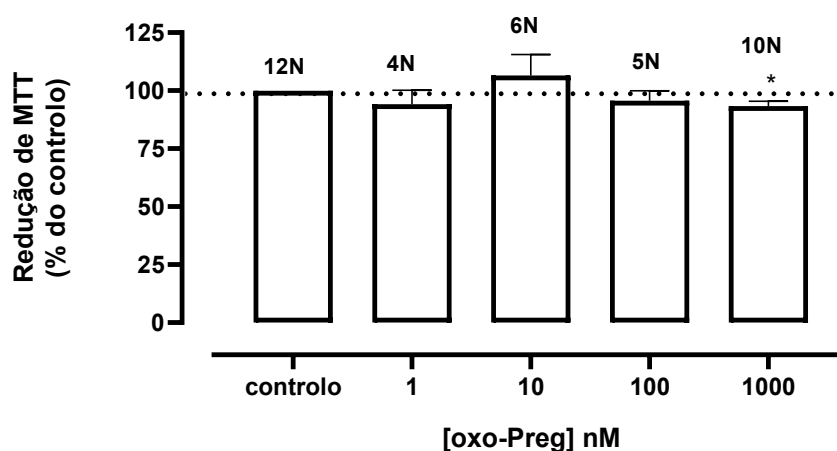


Figura 16 – Redução de MTT por células U87 após exposição à 7-oxo-pregnenolona em diferentes concentrações (1 a 1000 nM), durante 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média. * $p < 0,05$ relativamente ao controlo.

O bloqueio dos recetores ER α /Er β pelo antagonista ICI 182,780, impediu a ação da 7-oxo-pregnenolona na redução do MTT (Figura 17).

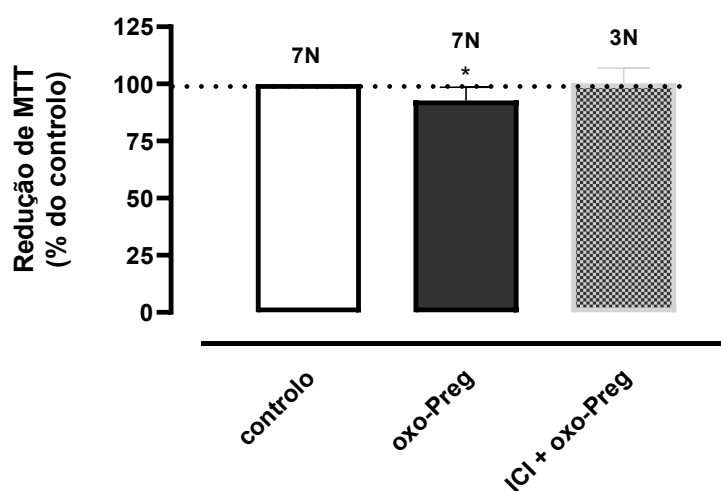


Figura 17 – Redução de MTT por células U87 após o tratamento com a 7-oxo-pregnenolona a 1000 nM, durante 48 horas, na presença do bloqueador dos recetores ER α /Er β (ICI 182,780, 10 mM, ICI). O ICI foi adicionado uma hora antes da adição da 7-oxo-pregnenolona. As células foram incubadas com os dois compostos durante mais 48 horas. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo e representam a média \pm erro padrão da média. * $p < 0,05$ relativamente ao controlo.

Quando aplicada na presença do antagonista GPER, G15, a 7-oxo-pregnenolona foi incapaz de induzir alterações na redução de MTT (Figura 18).

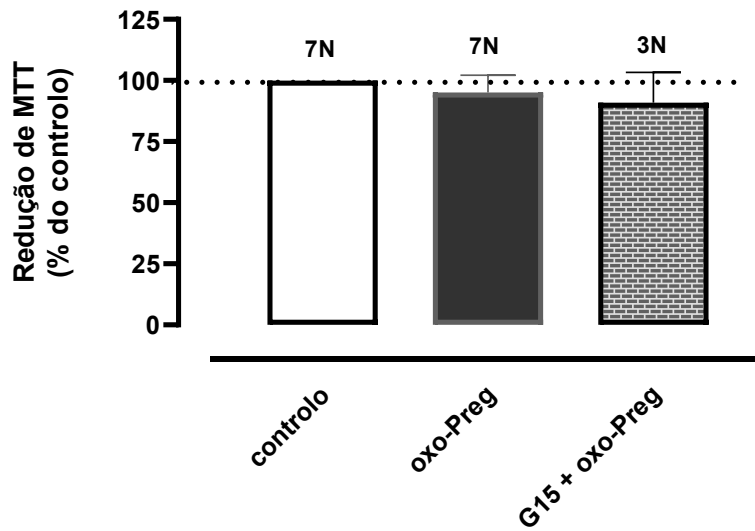


Figura 18 – Redução de MTT por células U87 expostas à 7-oxo-pregnenolona (1000 nM) na presença do antagonista G15 (10 mM). A adição de G15 ocorreu uma hora antes da adição da 7-oxo-pregnenolona, seguindo-se a incubação por mais 48 horas com os dois compostos. Os dados apresentados correspondem ao número de experiências independentes indicadas nos gráficos sobre cada barra, realizadas com preparações celulares diferentes e em quadruplicado. Os resultados são expressos em relação ao controlo (controlo, sem adição de agonistas ou antagonistas) e representam a média \pm erro padrão da média (teste ANOVA, com correção de Welch).

Os dados obtidos mostraram que contrariamente à pregnenolona, a 7-oxo-pregnenolona tem capacidade de afetar a proliferação ou sobrevivência das células U87. No entanto, este efeito é reduzido e parece envolver a contribuição de diferentes recetores de estradiol, uma vez que foi impedido pelo antagonista ER e pelo antagonista GPER.

5. Conclusões

O glioma é o tumor cerebral mais comum, agressivo e com pior prognóstico. Dados epidemiológicos mostram que a taxa de GBM é superior em homens. Mulheres com idades compreendidas entre os 15 e 49 anos (em idade reprodutiva) são menos afetadas do que homens e mulheres na pós-menopausa. Estes dados sugerem que os estrogénios exercem uma ação protetora contra o desenvolvimento de GBM, embora o mecanismo ainda não seja totalmente compreendido (1).

O objetivo deste trabalho envolvia averiguar o papel do recetor GPER na proliferação e sobrevivência da linha celular U87. Para a sua concretização foram realizados estudos de viabilidade celular recorrendo ao ensaio de MTT. Os dados obtidos mostraram que o agonista seletivo do GPER, o G1, foi o composto estudado com maior impacto na proliferação e sobrevivência celular. Causou uma redução significativa no crescimento tumoral *in vitro* (21%) para a maior concentração testada (1000 nM). Estudos adicionais na presença do bloqueador específico do recetor GPER, o G15, sugerem que o efeito de G1 a 1000 nM esteja associado à interação com este recetor.

Outros ligandos não seletivos do recetor GPER, mais concretamente os análogos estáveis da DHEA e da pregnenolona, também apresentaram um efeito significativo na redução de MTT na concentração 1000 nM. No entanto, os efeitos, apesar de significativos, foram bastante reduzidos. Uma vez que os efeitos observados foram reduzidos (inferiores a 10%) a participação dos subtipos de recetores de estrogénio dificilmente pode ser avaliada, uma vez que se sobrepõe com a variabilidade inerente aos dados experimentais. Com base nos dados obtidos seria importante explorar se concentrações superiores de 7-oxo-pregnenolona e 7-oxo-DHEA (>1000 nM) conduzem a maiores efeitos na proliferação das células de glioblastoma.

Contrariamente ao esperado, no presente trabalho não observámos qualquer ação do E2 na proliferação das células de glioblastoma. Para além de haver dados anteriores que indicam a ação do E2 na proliferação destas células, o facto de a ativação seletiva dos recetores GPER conduzir a uma inibição da proliferação das células U87, deveria traduzir-se em efeitos do E2, o ativador endógeno de todos os subtipos de recetores de estrogénios. Ainda que ER e GPER exercessem efeitos opostos que impedissem observar a ação do E2 quando aplicado isoladamente, deveria ser observado algum efeito quanto o E2 foi aplicado na presença de ICI 182,780, que equivale a uma ativação apenas do GPER. É possível que estas aparentes discrepâncias sejam devidas à potência de cada agonista e antagonista a interagir com os respetivos recetores.

Por outro lado, será igualmente importante avaliar o marcador de apoptose anexina V nas situações em que seja observada uma diminuição na redução de MTT. Deste modo, será possível confirmar se o valor mais baixo na redução de MTT é devido a uma menor proliferação celular ou a uma maior morte celular (menor viabilidade celular).

Em suma, os resultados obtidos nas várias experiências sugerem que o recetor GPER pode ter algum benefício na limitação da progressão de GBM. Contudo, são praticamente inexistentes trabalhos publicados que estabeleçam uma associação entre estes compostos com ação agonista para os recetores de estrogénios, e o seu efeito na viabilidade da linha celular U87.

6. Referências bibliográficas

1. Hirtz A, Rech F. Astrocytoma: A Hormone-Sensitive Tumor ?. *Internacional Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21, 9114; doi:10.3390/ijms21239114
2. Castracani CC, Longhitano L, Distefano A, Anfuso D, Kalampoka S, La Spina E, et al. Role of 17 β -Estradiol on Cell Proliferation and Mitochondrial Fitness in Glioblastoma Cells. *Journal Oncology*. 2020. 2314693 doi: 10.1155/2020/2314693
3. Lan YL, Zou S, Wang X, Lou JC, Xing JS, Yu M, Zhang B, et al. Update on the therapeutic significance of estrogen receptor beta in malignant gliomas. *Oncotarget*. 2017;8(46):81686–96. doi: 10.18632/oncotarget.20970
4. Luo J, Liu D. Does GPER Really Function as a G Protein-Coupled Estrogen Receptor in vivo? *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:1–13. doi: 10.3389/fendo.2020.00148
5. Jung J. Role of G protein-Coupled Estrogen Receptor in Cancer Progression. *Toxicological Research*. 2019;35(3):209–14. doi: 10.5487/TR.2019.35.3.209
6. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro- Oncology*. 2016;18:v1–75. doi:10.1093/neuonc/now207
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
8. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. 2007;21(21):2683–710. doi: 10.1101/gad.1596707
9. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23(10):1985–96. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275
10. Weathers SP, Gilbert MR. Advances in treating glioblastoma. *F1000Prime Reports*. 2014;6(June):1–9. doi:10.12703/P6-46
11. Wang M, Dignam JJ, Won M, Curran W, Mehta M, Gilbert MR, et al. Variation over time and interdependence between disease progression and death among patients with glioblastoma on RTOG 0525. *Neuro-Oncology*. 2015;17(7):999–1006. doi:10.1093/neuonc/nov009
12. Alphantéry E. Glioblastoma Treatments: An Account of Recent Industrial Developments. *Frontiers Pharmacology*. 2018;9(SEP):1–31. doi: 10.3389/fphar.2018.00879
13. Nørøxe DS, Poulsen HS, Lassen U. Hallmarks of glioblastoma: a systematic review. *ESMO Open*. 2016;1(6):1–9. doi:10.1136/esmoopen-2016-000144
14. Lee DH, Ryu HW, Won HR, Kwon SH. Advances in epigenetic glioblastoma therapy. *Oncotarget*. 2017;8(11):18577–89. doi: 10.18632/oncotarget.14612
15. Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idbaih A, Zagonel V, et al. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers*.

- 2020;13(1):1–29. doi: 10.3390/cancers 13010047
16. Rajaratnam V, Islam MM, Yang M, Slaby R, Ramirez HM, Mirza SP. Glioblastoma: Pathogenesis and Current Status of Chemotherapy and Other Novel Treatments. *Cancers*. 2020;12(937):1–28. doi:10.3390/cancers12040937
 17. Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The Pathobiology of Glioma Tumors. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2010;5(Cmv):33–50. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102109
 18. Di Vita Carvalho JA, de Lima Barbosa CC, Feher O, Maldaun MVC, de Camargo VP, Moraes FY, et al. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(3):460–8. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.460
 19. Luine VN. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Horm Behav*. 2014;66(4):602–18. doi:10.1016/j.yhbeh.2014.08.011
 20. Marchese E, Corvino V, Di Maria V, Furno A, Giannetti S, Cesari E, et al. The Neuroprotective Effects of 17 β -Estradiol Pretreatment in a Model of Neonatal Hippocampal Injury Induced by Trimethyltin. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12(October):1–18. doi: 10.3389/fncel.2018.00385
 21. Romano SN, Gorelick DA. Crosstalk between nuclear and G protein-coupled estrogen receptors. *Gen Comp Endocrinol*. 2019;190–7. doi:10.1016/j.ygcen.2017.04.013
 22. Hazell GGJ, Yao ST, Roper JA, Prossnitz ER, O'Carroll AM, Lolait SJ. Localisation of GPR30, a novel G protein-coupled oestrogen receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues. *Journal of Endocrinology*. 2009;202(2):223–36. doi: 10.1677/JOE-09-0066
 23. Roque C, Mendes-Oliveira J, Baltazar G. G protein-coupled estrogen receptor activates cell type-specific signaling pathways in cortical cultures: relevance to the selective loss of astrocytes. *Journal Neurochemistry*. 2019;149(1):27–40. doi: 10.1111/jnc.14648
 24. Prossnitz ER, Arterburn JB. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XC VII. G Protein–Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators. *Pharmacological Reviews*. 2015;67(3):505–40. doi: 10.1124/pr.114.009712
 25. Shanle E, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: Identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol*. 2011;23(1):1–7. doi:10.1021/tx100231n
 26. Sareddy GR, Nair BC, Gonugunta VK, Zhang QG, Brenner A, Brann DW, et al. Therapeutic significance of estrogen receptor β agonists in gliomas. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(5):1174–82. doi:10.1158/1535-7163
 27. Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE. Do Steroid Hormones Play a Role in the Etiology of Glioma? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010;19(10):2421–7. doi: 10.1158/1055-9965
 28. Xu S, Yu S, Dong D, Lee LTO. G Protein–Coupled Estrogen Receptor: A Potential Therapeutic Target in Cancer. *Frontiers Endocrinology*. 2019;10(October):1–12. doi: 10.3389/fendo.2019.00725
 29. Roque C, Baltazar G. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER) activation triggers different signaling pathways on neurons and astrocytes. *Neural Regeneration Research*. 2019;14(12):2069–70. doi: 10.4103/1673-5374.262577
 30. Teng Y, Radde BN, Litchfield LM, Ivanova MM, Prough RA, Clark BJ, et al. Dehydroepiandrosterone activation of G-protein-coupled estrogen receptor rapidly

- stimulates MicroRNA-21 transcription in human hepatocellular carcinoma cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(25):15799–811. doi:10.1074/jbc.M115.641167
31. Miller KKM, Al-rayyan N, Ivanova MM, Mattingly KA, Ripp SL, Klinge CM, et al. DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta. 2013;78(1):15–25. doi:10.1016/j.steroids.2012.10.002
 32. Muler ML, Antunes F, Guarache GC, Oliveira RB, Ureshino RP, Bincoletto C, et al. Effects of ICI 182,780, an ER α and ER β antagonist, and G-1, a GPER agonist, on autophagy in breast cancer cells. *Einstein*. 2019;18:eAO4560. doi:10.31744/einstein_journal/2020AO4560

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), regulamentados pelo Decreto-Lei n.º44 204/1962, de 2 de fevereiro (1), têm como missão assegurar, com a máxima qualidade, segurança e eficácia o tratamento farmacoterapêutico dos utentes atendidos no Hospital, quer os que se encontram internados ou em regime de ambulatório. Os SFH são ainda responsáveis por difundir informação técnico-científica, integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino (2).

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu entre 1 de março a 16 de abril de 2021, nos SFH do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), nomeadamente no Hospital Pêro da Covilhã, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca (Diretora dos SFH).

O CHUCB é acreditado pela *Joint Commission International* (JCI) e, adicionalmente os SFH são certificados pela norma NP EN ISO 9001/2015 (3), graças à implementação e desenvolvimento de um sistema de Gestão de Qualidade (4). O seu funcionamento segue ainda as orientações do Manual da Farmácia Hospitalar e do Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (2,5).

No decorrer do meu estágio de oito semanas (duas semanas por setor), tive a oportunidade de contactar com áreas distintas da Farmácia Hospital (Ambulatório, Dose Unitária, Farmacotecnia e Aquisição/Logística), nas quais adquiri inúmeras competências e conhecimentos.

Neste período vivia-se uma situação de pandemia pela COVID-19, sendo que Portugal tinha declarado um novo estado de emergência devido ao agravamento da situação epidemiológica, o que obrigou os SFH a adaptarem-se e a darem resposta ao novo panorama mundial.

Neste âmbito, o CHUCB criou áreas destinadas ao tratamento de doentes COVID para minimizar o risco de exposição por parte de outros utentes do hospital; e também reorganizou diversos Serviços Clínicos (SC), mobilizando alguns para outros edifícios do

hospital (ex.: transferência do Hospital de Dia – HDI- do piso 1 do edifício principal para o Departamento de Psiquiatria).

O presente relatório pretende elucidar em relação à estrutura, metodologias e competências técnico-científicas inerentes ao funcionamento dos SFH do CHUCB. Visa também descrever os aspetos fundamentais de cada setor e algumas das atividades que desempenhei ao longo do meu estágio em Farmácia Hospitalar.

2. Recursos Humanos

Os recursos humanos dos SFH do CHUCB são compostos por vinte e seis colaboradores: dez farmacêuticos, oito Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), um Assistente Técnico (AT) e sete Assistentes Operacionais (AO).

Todos os profissionais têm como missão satisfazer as necessidades dos utentes (internados ou em regime de ambulatório).

O seguinte organograma pretende esquematizar a organização da equipa dos SFH do Hospital Pêro da Covilhã nos diferentes setores (Figura 1).

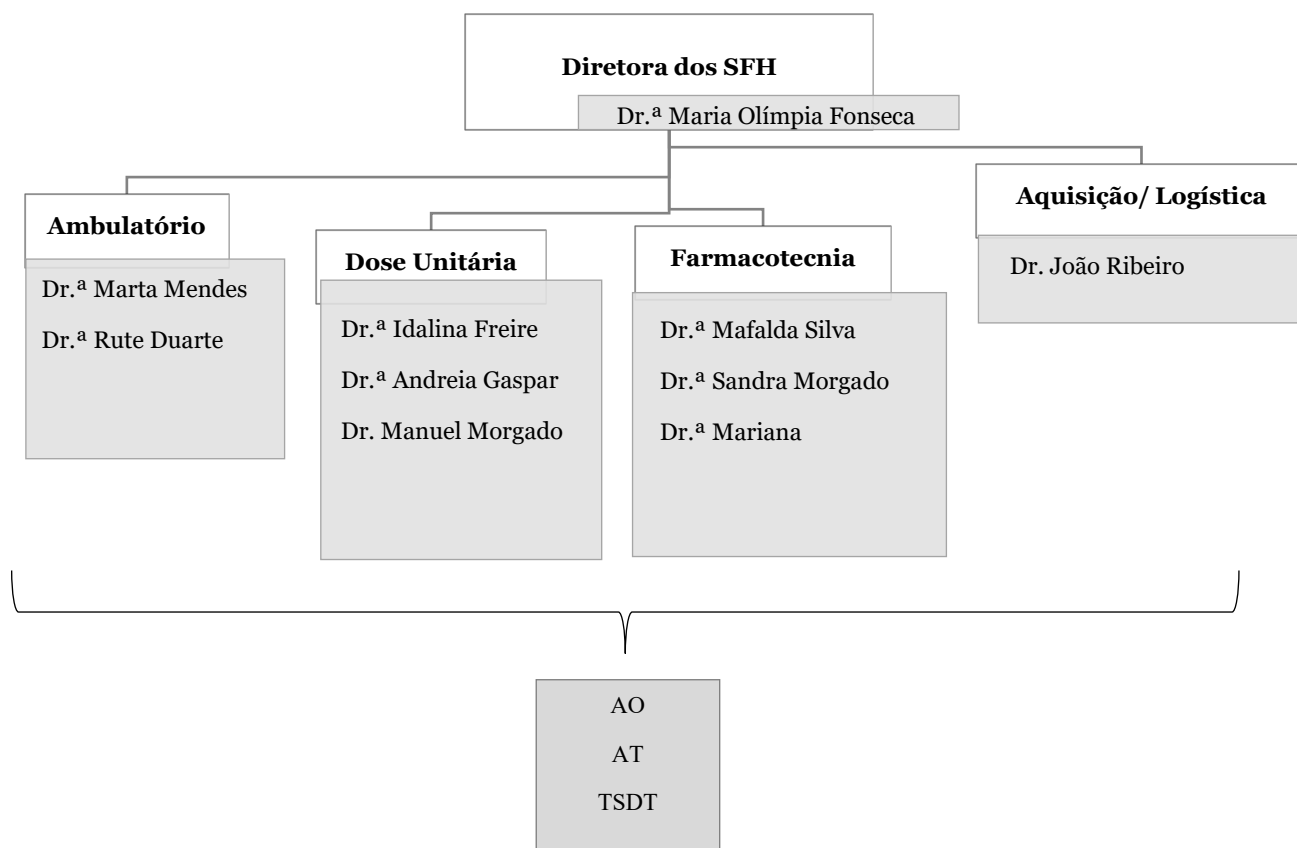


Figura 1 – Organização dos recursos humanos dos SFH do CHUCB, mais especificamente do Hospital Pêro da Covilhã.

3. Aquisição e Logística dos SFH

O Setor de Aquisição e Logística (SAL) é um dos grandes setores dos SFH que garante a disponibilização adequada de medicamentos e de produtos de saúde aos doentes no tempo certo, em boas condições e, sempre que possível, ao menor custo (2).

No CHUCB, o SAL é responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição (não individual) de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos (2).

Este setor encontra-se totalmente informatizado através da aplicação SGICM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento), onde constam os registos de todos os movimentos desde 2004. Os recursos humanos são constituídos por um farmacêutico, um TSDT, AO e administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH) (2).

3.1. Seleção de Produtos Farmacêuticos

Com a enorme variedade de especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado e das apresentações comerciais, o processo de seleção torna-se indispensável para promover a eficiência em todo o circuito do medicamento nos SFH (2).

A seleção de medicamentos a incluir (ou excluir) do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local, um órgão de apoio técnico obrigatório em todas as instituições hospitalares, onde o Farmacêutico afeto ao SAL está integrado (6).

Esta seleção deve ter por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), bem como as necessidades terapêuticas dos doentes e evidências científicas (ou seja, a uniformização da informação de medicamentos). Esta última situação aplica-se a medicamentos não contemplados no FNM (classificado como medicamento extra-formulário), onde o profissional de saúde (ex.: farmacêutico, médico, nutricionista, enfermeiro) pode propor à CFT a sua inclusão na agenda do FNM (Anexo 5). Cabe à CFT a decisão final (6,7).

O guia farmacoterapêutico do CHUCB (8) consiste numa lista de medicamentos ou de outros produtos de saúde que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso dentro do hospital. A lista não é estática, sendo atualizada anualmente na Intranet, através

de circulares informativas (Anexo 6), consoante os pedidos (inclusão/exclusão) requeridos pelos profissionais de saúde à CFT. No CHUCB, após um período de 6 meses de utilização, o requerente deve enviar à CFT um relatório a evidenciar o benefício da introdução do medicamento na prática clínica (6).

No internamento de um doente, a medicação do ambulatório deve ser adaptada à do guia do hospital. Porém, em internamentos de curta duração, a medicação do doente pode ser entregue ao enfermeiro responsável. Excepcionalmente, em situações pontuais urgentes e devidamente fundamentadas, o hospital pode adquirir medicamentos não incluídos no guia, desde que informe a CFT que é durante um tempo limitado (6).

No meu estágio curricular, ao analisar o Guia Farmacoterapêutico constatei a sua enorme utilidade, especialmente no momento da prescrição. Ao limitar as opções terapêuticas disponíveis, assegura uma escolha mais racional do medicamento pelo médico prescritor. Além disso, no guia são fornecidas outras informações relevantes, tais como: custo da terapêutica, necessidade de justificar a prescrição para medicamentos abrangidos por uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE), entre outras.

Em casos excepcionais, podem ser adquiridos medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal ao abrigo de uma autorização prévia pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Primeiramente, o médico requerente deve solicitar à CFT local a sua introdução no Guia Farmacoterapêutico. Se o parecer da CFT for positivo, é elaborado e submetido ao INFARMED o pedido de AUE, através de um formulário (Anexo 7). Para medicamentos de benefício clínico bem reconhecido, mas que não pertençam ao FNM, é preenchido adicionalmente outro impresso intitulado “Justificação Clínica” (Anexo 8). Pedidos de AUE destinados a um doente específico são submetidos obrigatoriamente no portal SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde), o que desmaterializa todo o processo (9,10).

No meu estágio acompanhei o pedido de AUE do fosfato monossódico, o qual não consta no FNM e, portanto, obriga o preenchimento de ambos os formulários. No seguimento da sua aprovação, assisti à criação da sua ficha, em que foi inserido o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), no qual os números são agrupados dois a dois e separados por pontos (ex.: 10.40.78.14). Os três primeiros grupos correspondem à família do produto.

O tratamento da Hepatite C com fármacos muito específicos requer obrigatoriamente uma autorização caso-a-caso concebida pela CFT com o parecer final do Conselho de Administração (CA) do hospital.

A seleção de gases medicinais é da responsabilidade da CFT e do CA. São eles que elegem o fornecedor para um período temporal definido, baseando-se em dados facultados pelo SLH acerca de aspetos legais e normas de contratualização de fornecedores, requisitos técnicos relacionados com a natureza do gás medicinal e acondicionamento definidos pelos SFH e aspetos relacionados com a operacionalização dos equipamentos necessários à manutenção determinada pelo Serviço de Instalações e Equipamentos (SIE) (11,12).

3.2. Aquisição de Produtos Farmacêuticos

No CHUCB, a aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, cabe ao farmacêutico afeto ao SAL em articulação com o SLH. Por um lado, o farmacêutico gere o *stock* (consumos, *stock* máximo, ponto de encomenda, etc.) e, por outro, o SLH analisa o pedido de compra e emite/envia a nota de encomenda para o respetivo fornecedor (2,13).

Para cada artigo, o farmacêutico define os indicadores de gestão (*stock* máximo, ponto de encomenda, quantidade a adquirir), correspondendo ao *stock* teórico. Para isso, baseia-se no consumo médio mensal do ano corrente desse artigo e compara-o com o consumo do ano anterior para o mesmo mês.

Caso o artigo se encontre abaixo do ponto de encomenda, o sistema informático emite um alerta e o farmacêutico averigua se será necessário atualizar os indicadores. A periodicidade das atualizações depende do tipo de artigo (relacionado com a análise ABC, em que artigos de classe A representam 80% do consumo anual do ano anterior, de classe B 15% e de classe C 5%) e do tipo de consumo (regular, muito irregular ou pontual).

A quantidade a adquirir depende, para além dos fatores mencionados anteriormente, do tipo de aquisição, das condicionantes dos fornecedores (ex.: portes de entrega, tipo de embalagens, número de unidades por embalagem) e das instruções do CA e do SLH.

Relativamente ao tipo de aquisição, a mais comum é a aquisição centralizada através do “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde” (CPA), resultante dos contratos públicos de aprovisionamento assinados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Neste âmbito, o SPMS solicita, entre agosto e setembro, às instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) uma estimativa do consumo previsto de determinado artigo. Após reunir os dados de todas as instituições do SNS, o SPMS negocia com os fornecedores a fim de obter o preço de compra mais baixo.

Adicionalmente, existem outros tipos de aquisição, entre os quais: concursos limitados (apenas da responsabilidade do CHUCB) e consulta direta a fornecedores. Em casos urgentes (ex.: rutura de *stock*), pode adquirir-se a fornecedores locais (no CHUCB é a *Plural*©), às farmácias comunitárias próximas (Farmácia *Holon*© situada na Alameda Pêro da Covilhã) ou através da concessão de empréstimos entre Hospitais com posterior regularização (nomeadamente quando envolve um medicamento de uso exclusivo hospitalar).

Diariamente o farmacêutico afeto ao SAL elabora, por via eletrónica, o pedido de compra dos produtos abaixo do ponto de encomenda ao SLH, especificando se o artigo é ou não urgente. O SLH envia a nota de encomenda assinada pelo CA aos respetivos fornecedores. A entrega de pedidos urgentes ocorre no prazo de 24 horas e a de pedidos normais demora uma semana.

Nas duas semanas de estágio neste setor, acompanhei o pedido de compra diário, no qual se aplicou vários tipos de aquisição. Apenas não presenciei a aquisição de produtos através da concessão de empréstimo a outro hospital.

Por outro lado, observei o pedido de compra de gases medicinais, os quais se encontram armazenados nas instalações do SIE. O SIE está encarregue de supervisionar o cumprimento das normas e de garantir a sua segurança, mas não é responsável por efetuar o pedido de compra. Esta função é da competência do farmacêutico afeto ao SAL que tem em conta os produtos sinalizados pelo SIE. O pedido de compra é realizado todas as quartas-feiras, sendo distribuído pelo próprio fornecedor dentro de 48 horas (sextas-feiras) (14).

Para gases medicinais comercializados em reservatórios criogénicos (cisternas) o pedido de compra é efetuado diretamente pelo SIE ao fornecedor (via telefónica). Aquando da receção, o SIE envia aos SFH o guia de remessa e o certificado de análise que acompanham o produto, para que o farmacêutico elabore o pedido *a posteriori* (com base na quantidade recebida) e o SLH a respetiva nota de encomenda (do produto já recebido), de modo a regularizar o *stock* informático. No final, o guia de remessa é arquivado no SLH e o certificado de análise nos SFH (11).

3.3. Receção e Conferência de Produtos Farmacêuticos

No CHUCB, a receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos previamente rececionados pelo SLH (encarregue pela conferência primária e entrada de produtos no *stock* informático) decorre num espaço independente com acesso direto ao exterior e de fácil passagem para o armazém central, a fim de facilitar o seu posterior armazenamento (2,13).

A área de receção dispõe de bancada metálica, frigorífico para artigos termolábeis (armazenados imediatamente no frio até à sua conferência) e de armário devidamente sinalizado com fita vermelha e branca para medicamentos citotóxicos. Adicionalmente, este armário apresenta, em local visível, um *kit* de contenção de derrame de citotóxicos e uma listagem de todos os citotóxicos existentes no CHUCB (permite a separação correta aquando da receção) (15).

A receção de encomendas é realizada por um TSTD e um assistente técnico do SLH. Geralmente, uma vez por dia, por rotina à tarde, salvo em caso de necessidade urgente do produto rececionado. O assistente técnico imprime, em duplicado, o guia de receção que acompanha cada produto, para em articulação com o TSDT proceder à conferência qualitativa e quantitativa, verificação dos prazos de validade, lote, integridade e condições de higiene. Averiguada a conformidade dos artigos, o TSDT assina ambas as folhas do guia de receção (obrigatório indicar o número mecanográfico), onde uma das cópias retoma ao SLH (juntamente com a folha de avaliação para cada fornecedor) e a outra permanece nos SFH (15).

Sempre que, na receção, se detetem produtos com prazo de validade inferior a 6 meses, é necessária a autorização do farmacêutico afeto ao SAL ou da Direção do Serviço para serem aceites (15).

Alguns produtos farmacêuticos (hemoderivados, matérias-primas ou medicamentos estupefacientes e psicotrópicos - MEP) têm de se fazer acompanhar de documentação específica, a ser posteriormente arquivada nos SFH. Se tal não acontecer, não poderão ser rececionados, ficando em quarentena até à receção dos documentos. Nos hemoderivados é obrigatório o boletim de análise e o certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED. Por sua vez, as matérias-primas têm de vir acompanhadas do boletim de análise e, eventualmente, da ficha de dados de segurança. Nos MEP e benzodiazepinas é requerido o duplicado do Anexo VII (15).

A receção de medicamentos citotóxicos deve ser separada dos restantes produtos. As caixas devem ser inspeccionadas para averiguar se ocorreu algum derrame ou quebra durante o transporte, sempre utilizando luvas (15).

Os SFH do CHUCB não rececionam gases medicinais, sendo a entrega feita diretamente no SIE e a conferência da responsabilidade do SLH em articulação com SIE. O TSDT dos SFH apenas recebe o guia de receção a comprovar a entrega do produto (11).

Finalizada a conferência, os produtos são armazenados, nos diferentes armazéns dos SFH pelos AO, de acordo com as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (13).

No decorrer do meu estágio pude acompanhar e participar nas diversas etapas de receção de encomendas.

Atualmente, nos SFH do CHUCB está em fase de implementação um sistema para detetar medicamentos falsificados no momento da receção. Tem por base a Diretiva 2011/62/EU (complementada pelo Regulamento Delegado (UE) 2016/161, de 2 de outubro de 2015) que define a introdução de dispositivos de segurança (ex.: identificador único – IU) nas embalagens de medicamentos de uso humano. Aquando da receção o TSDT deve ler o código de barras de cada embalagem para contabilizar e averiguar se é ou não falsificado. Caso seja falsificado, o sistema informático emite um alerta. Com a implementação desta medida, a conferência de encomendas passa a ser informática, dispensado a dupla validação do TSDT e do assistente técnico do SLH (16,17).

3.4. Armazenamento de Produtos Farmacêuticos

Após a receção, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos são acondicionados nas respetivas prateleiras segundo o princípio FEFO (*First Expire, First Out*), ou seja, produtos com validade mais curta são dispostos à frente para serem consumidos primeiro. Esta tarefa é desempenhada pelo AO sob a orientação do TSDT, exceto para MEP que é pelo TSDT (2,13).

Em primeiro lugar, deve verificar-se se os medicamentos contêm toda a informação necessária para a DIDDU (Distribuição Individual Diária em Dose Unitária) ou para outras situações que a justifiquem (ex.: accertos de dispensa no setor de ambulatório). Para tal, os rótulos devem estar individualizados com a designação do princípio ativo, dosagem, forma

farmacêutica, lote e prazo de validade. As formas orais presentes na *FDS (Fast Dispensing System)* dispensam a rotulagem (15).

Nos SFH do CHUCB, o armazém central (armazém 10) é aquele que se articula com todos os outros, nomeadamente:

- Dose Unitária (armazém 12);
- Farmacotecnia (armazém 13);
- Ambulatório (armazém 20);
- farmácia satélite do Hospital do Fundão (armazém 11);
- quarentena (armazém 18);
- sistema semiautomáticos de distribuição *Pyxis*TM (localizado em quatro SC do hospital).

O armazém central divide-se em diferentes espaços físicos. O setor geral (armário rotativo) compreende as prateleiras para artigos de uso geral e outras subdivididas em grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, hemoderivados, formas para uso oftálmico, tuberculostáticos, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncepcionais). O excedente destes produtos (ex.: paracetamol) é acondicionado numa prateleira específica, tal como os artigos para alimentação entérica (ex.: dietas) e parentérica (com os respetivos aditivos) (18).

A consola do *Pyxis*TM também está localizada neste espaço. Existem ainda gavetas dispostas na bancada com medicamentos de elevada rotatividade, com a finalidade de economizar tempo no momento da preparação da medicação para os SC.

Esta área contém ainda uma prateleira separada dos restantes produtos e devidamente sinalizada com fita vermelha e branca e com a indicação de “*Citotóxicos*”. O *kit* de contenção de derrame encontra-se em local visível.

Existe também uma zona do armazém central destinada a injetáveis de grande volume e outra a desinfetantes e antissépticos (ex.: iodopovidona, cloro-hexidina). Por último, as matérias-primas usadas na preparação de manipulados não estéreis situam-se no Laboratório de Farmacotecnia.

Medicamentos de ensaios clínicos, MEP e benzodiazepinas também se encontram armazenados em locais individualizados, uma vez que exigem um controlo rigoroso. MEP e

benzodiazepinas em cofres de dupla fechadura, e medicamentos de ensaios clínicos numa outra área dos SFH - o Setor de Ensaios Clínicos (SEC).

Medicamentos com características que exigem condições de armazenamento próprias estão localizados noutras divisões. Os termolábeis (ex.: anticorpos monoclonais, insulinas) são acondicionados em câmaras frigoríficas e, no momento da distribuição, rotulados com a indicação de “*Guardar no frio*”. Por sua vez, os produtos inflamáveis encontram-se num local específico que cumpre todas as condições especiais (porta corta-fogos a abrir para fora; instalação elétrica antideflagrante; paredes interiores e prateleiras reforçadas e resistentes ao fogo; detetor de fumos; sistema de ventilação; chuveiros de deflagração automática no teto; chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligado ao esgoto; chuveiro de emergência e extintor no exterior).

Todas as divisões que constituem o armazém central dispõem os produtos por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), estando as prateleiras devidamente identificadas com o nome do princípio ativo, dosagem e código hospitalar correspondente (18).

Como forma de minimizar erros associados à medicação no circuito do medicamento e aumentar a segurança, os SFH do CHUCB definiram várias sinaléticas de alerta (ferramenta de gestão de risco do medicamento). Para medicamentos iguais com dosagens diferentes, armazenados na mesma gaveta/prateleira, recorre-se a códigos de cores (vermelho – dosagem mais alta; amarelo – dosagens intermédias; verde – dosagem mais baixa). Embalagens idênticas (*look-alike*), dispostas em locais próximos, são sinalizadas com o sinal *STOP*. Medicamentos potencialmente perigosos/de alto risco apresentam o sinal de perigo em fundo amarelo. Em medicamentos com nomes idênticos (*look-alike*, *sound-alike*), a porção do nome que difere é escrita em maiúsculas (ex.: IBUPROfeno e INDOBUfeno). Os eletrólitos são assinalados com a indicação “*diluição obrigatória*”, tanto na embalagem individual como na respetiva prateleira (19).

3.4.1. Controlo de Validades

Nos armazéns dos SFH, o controlo de validades é realizado mensalmente pelo TSDT, coadjuvado por AO. O TSDT emite uma listagem dos produtos com validade a expirar dentro de 4 meses (auditoria interna qualitativa). A partir desta lista averigua a existência dos mesmos nos diferentes armazéns dos SFH, registando a sua quantidade e sinalizando-

os com um autocolante “validade reduzida” para serem escoados o mais rápido possível (20,21).

Cabe ao farmacêutico afeto ao SAL analisar a lista e tomar as diligências que julgue necessárias para escoar os produtos em término de validade, seja por contacto com fornecedores (perspetivando uma eventual devolução, creditação ou troca por artigos de maior validade) ou com outros hospitais (com vista a uma possível troca, dado o maior consumo desse artigo).

A periodicidade mencionada anteriormente não se aplica para o controlo das gavetas de *stock* de apoio da sala de distribuição de Dose Unitária (armazém 12), uma vez que apresenta produtos de elevada rotatividade. Por esse motivo, o controlo é semestral e efetuado por AO, encarregues de verificar as validades e a correta arrumação dos medicamentos.

No final de cada mês, são transferidos para o armazém quarentena (armazém 18) todos os produtos cuja validade expirou, ficando a aguardar por instruções quanto à sua devolução ou abate. De referir, que consoante as características do produto (ex.: termolábil, citotóxico, MEP, benzodiazepina), este é armazenado em zonas distintas do armazém quarentena. Produtos termolábeis em câmara frigorífica; citotóxicos segregados dos restantes medicamentos; benzodiazepinas e MEP nos respetivos cofres (20,21).

Caso a devolução, crédito ou troca sejam aceites pelo fornecedor, os artigos são transferidos para o armazém informático 202 e enviados ao SLH no *timing* definido, sempre acompanhados do impresso de transferência. Caso contrário, se não forem aceites ou consumidos até ao dia 10 de cada mês, é feito o seu abate. Nesta situação é obrigatória a presença do farmacêutico afeto ao SLH e do colaborador do SLH, em data previamente acordada (20,21).

O controlo de validades nos “carros” de armazenamento de medicamentos é mensal e está a cargo do TSDT, que substituí os produtos com validade mais curta por outros de validade mais alargada. No final, a data da verificação é registada na folha afixada no carro.

De igual modo, nos SC que dispõem de *Pyxis*TM o controlo de validades é mensal. O TSDT imprime na consola do *Pyxis*TM a lista dos artigos em término de validade e, posteriormente procede à sua substituição por outros de maior validade. De notar que a devolução dos artigos a expirar deve ser feita para o armazém 10 para o TSDT efetuar, no sistema informático, o consumo ao serviço (22).

Por último, nos SC propriamente ditos o controlo é semanal, em dias calendarizáveis. O TSDT auxiliado por AO dirige-se ao SC e verifica, entre outros aspetos, validades, condições de conservação, integridade do produto e uso adequado da sinalética (20).

3.4.2. Controlo de *Stocks*

Nos vários armazéns dos SFH do CHUCB, o TSDT auxiliado por AO realiza contagens diárias (auditorias internas quantitativas) ao *stock* físico. As contagens resultantes são conferidas com o *stock* informático e, em caso de divergências, são confrontadas entre armazéns e corrigidas. Finalizada a contagem, o TSDT regista no indicador de qualidade o número de não conformidades presentes e o total de artigos contabilizados (21).

Na contagem de *stock* do armazém central, é emitida diariamente (de segunda a quinta-feira) uma lista com um determinado número de produtos, tendo em conta a classificação ABC. À sexta-feira apenas é feita a contagem no armazém central para um maior número de artigos, nomeadamente de inflamáveis, soros de grande volume e desinfetantes (armazém 120), pensos, colírios, anestésicos e pomadas (21).

Quanto aos outros armazéns, existem dias pré-estabelecidos. Para o armazém de farmacotecnia e de ambulatório as contagens de *stock* ocorrem, respetivamente, à segunda-feira e quarta-feira (exceto para MEP, que decorre à sexta-feira). No armazém de dose unitária, para produtos termolábeis e de nutrição entérica é feita duas vezes por mês, e para os restantes produtos é mensal, tendo em conta a classificação ABC.

No meu estágio curricular auxiliei o TSDT nas contagens diárias ao *stock* físico do armazém central.

4. Distribuição de Medicamentos

Nos Hospitais, a distribuição de medicamentos é uma das atividades dos SFH com maior visibilidade. É a área que, com metodologia e circuitos próprios e perante a apresentação da prescrição médica, dispensa o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas para cada doente (tanto os em regime de internamento como os em ambulatório), de forma segura e no prazo estabelecido (2).

O sistema de distribuição tem como finalidade garantir o cumprimento da prescrição, racionalizar a distribuição dos medicamentos, garantir a sua correta administração (diminuir os erros associados à medicação), monitorizar a terapêutica e racionalizar os seus custos (2,13).

Nos SFH do CHUCB, o armazém central (armazém 10) é o responsável pela distribuição de medicamentos para os armazéns periféricos e para os SC do Hospital, onde podem estar envolvidos vários tipos de distribuição. Destaca-se: o sistema de distribuição tradicional, o sistema de distribuição por reposição de *stocks* nivelados e o sistema de distribuição semiautomática (*Pyxis*™).

Além destes, distinguem-se outros tipos de distribuição, nomeadamente a DIDDU e a distribuição a doentes em regime de ambulatório (inclui os circuitos de distribuição especiais).

4.1. Distribuição tradicional ou clássica

Neste sistema de distribuição de medicamentos é estabelecido um *stock* fixo (em termos qualitativos e quantitativos) para um dado SC do hospital ou para um dos armazéns periféricos dos SFH, consoante as necessidades e o perfil de consumo (13,18).

Nos SC, o *stock* é acordado entre o farmacêutico afeto ao SAL, o diretor de serviço e o enfermeiro-chefe; enquanto nos armazéns periféricos é estabelecido entre as diversas áreas dos SFH. No final, o *stock* pré-definido é gravado informaticamente (18).

No decorrer do consumo de medicamentos é gerada uma requisição eletrónica para a reposição de *stock*. Os produtos requisitados são preparados pelo TSDT afeto ao armazém central ou pelo AO, sob a sua supervisão. Qualquer dúvida que surja deve ser esclarecida

com o solicitante e, situações de rutura de *stock* ou possíveis substituições, devem ser comunicadas num impresso próprio.

Na preparação dos pedidos de reposição de injetáveis de grande volume, desinfetantes e inflamáveis recorre-se à leitura ótica pelo PDA (*Personal Digital Assistant*).

Finalizada a preparação dos pedidos de reposição, o TSDT procede à sua conferência e imputação no sistema informático para, de seguida, o AO dos SFH os entregar ao serviço requisitante (18).

Nos SC, a reposição é feita pelo enfermeiro-chefe ou o seu substituto e, nos armazéns periféricos pelo TSDT ou farmacêutico responsável pelo setor.

No CHUCB, todos os pedidos de reposição de *stock* efetuados até às 14 horas são satisfeitos no próprio dia. Contrariamente, os gerados *a posteriori* são concretizados no dia seguinte, exceto à sexta-feira (entregues à segunda-feira). Cada serviço requisitante apresenta um dia da semana específico para realizar os pedidos de reposição, devendo respeitar a calendarização em vigor (Anexo 9 e 10) (18).

No meu estágio curricular colaborei na satisfação das requisições dos diversos SC do hospital, o que me ajudou a familiarizar com a organização dos medicamentos e outros produtos nos diferentes armazéns dos SFH do CHUCB.

4.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

O funcionamento de alguns SC apresenta características particulares, pois muitas vezes não é viável o tempo de espera que decorre desde o pedido de requisição até a entrega da medicação (2,13). Neste âmbito, recorre-se à distribuição por níveis, a qual garante a acessibilidade contínua dos medicamentos nos SC, seja por “carros” de armazenamento de medicamentos, seja pela distribuição semiautomática denominada de *Pyxis*TM (23).

No entanto, alguns SC do CHUCB possuem *stocks* físicos de medicamentos devidamente armazenados. Cada *stock* tem uma composição fixa, a qual é repostada consoante a periodicidade acordada entre os SFH e o serviço utilizador. Para tal, o TSDT e/ou AO dirigem-se ao SC e efetuam a contagem de todos os medicamentos com o PDA. Com base na diferença de *stock* pré-definido e na contagem efetuada, é gerado automaticamente um pedido. A preparação e reposição da medicação é da responsabilidade do TSDT ou do AO, sob supervisão do anterior (18). No meu estágio auxiliiei o TSDT no pedido de reposição da sala de triagem da Urgência Geral.

4.2.1. Sistema de reposição de níveis de *stocks* por carregamento e troca de “carros”

À semelhança do sistema de distribuição tradicional, consoante as necessidades do serviço é estudado um *stock* quantitativo e qualitativo presente no “carro”, que é repostado com a periodicidade estipulada entre os SFH e o SC (Anexo 11) (18,23).

O carregamento dos “carros” é da função do TSDT, o qual repõe a quantidade em falta para aferir o *stock* pré-definido, utilizando o PDA para ler os códigos de barras das gavetas. Deste modo, é efetuada automaticamente a imputação de todos os consumos ao SC requisitante. Aquando da entrega do “carro” ao serviço no(s) dia(s) e hora(s) acordado(s), o AO traz o outro “carro” para nova reposição. Isto ocorre nos SC que dispõem de dois “carros”; caso o serviço tenha apenas um, a reposição e a entrega é realizada no próprio dia (18).

No CHUCB os SC que dispõem de “carros” são: Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Contudo, os únicos com dois “carros” são a UCI e UAVC, devido à afluência e necessidade de medicação. No decorrer do estágio curricular, auxiliei o TSDT na reposição de *stock* do “carro” da Urgência Obstétrica (18).

4.2.2. Distribuição semiautomática: *Pyxis*TM

O sistema semiautomático *Pyxis*TM funciona como um armazém avançado dos SFH e constitui, de certo modo, uma subdivisão da distribuição de reposição por níveis, a par dos “carros” de armazenamento de medicamentos. Este sistema encontra-se implementado somente em alguns SC do CHUCB (Urgência Geral, UCAD, Bloco Operatório e Urgência Pediátrica). Resumidamente, consiste em vários armários controlados por um *software* interligado ao SGICM que permite a dispensa automática da medicação (18,22,23).

Tal como nos sistemas de distribuição anteriores, o *stock* do *Pyxis*TM é previamente delineado entre o farmacêutico afeto ao SAL, o enfermeiro-chefe e o diretor médico do SC. É estabelecido um *stock* máximo (consoante a capacidade do *Pyxis*TM), um *stock* mínimo (nível a partir do qual é considerado crítico a sua reposição) e uma periodicidade de reposição (Anexo 12), tendo em conta os perfis de consumo de cada serviço. Os consumos são gerados pelos enfermeiros, que para retirarem a medicação do *Pyxis*TM têm obrigatoriamente de digitar a sua identificação e identificar o doente (18,22).

As estações *Pyxis*TM são repostas pelo TSDT alocado ao SAL nos dias estipulados, com base na listagem emitida a partir da consola central (presente no armazém central). Esta lista contém a designação do medicamento, o *stock* máximo, a quantidade atual existente na gaveta e a quantidade de unidades necessárias a repor. Geralmente, a reposição é efetuada para os valores máximos e não para os mínimos de forma a economizar o tempo do TSDT em deslocações ao SC (18,22).

Quanto à reposição propriamente dita, inicia-se com a digitação do número mecanográfico e da impressão digital do TSDT e com a seleção dos medicamentos a repor. Antes da reposição, o TSDT certifica-se que a validade e o número de unidades correspondem às definidas no sistema informático (se for coincidente indica a quantidade adicionada; caso contrário, procede à sua correção) (22).

Toda a medicação armazenada no *Pyxis*TM deve ser previamente individualizada para facilitar a sua contagem. A reposição de MEP e benzodiazepinas é da responsabilidade do farmacêutico afeto ao setor de ambulatório e realiza-se semanalmente (22).

Durante o meu estágio acompanhei todo o processo de reposição do *Pyxis*TM, incluindo a preparação da medicação.

4.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

Os SFH coordenam a DIDDU e todas as funções que lhe são inerentes, nomeadamente a interpretação da prescrição médica, a validação do perfil farmacoterapêutico do doente e a distribuição propriamente dita (2,13).

Este sistema consiste na distribuição diária de medicamentos aos SC do CHUCB com internamento, em dose individual unitária, para um período de 24 horas (exceto aos feriados ou fins-de-semana, em que é disponibilizada para 48 ou 72 horas, respetivamente) (2).

Neste tipo de distribuição realçam-se algumas vantagens (2), tais como:

- maior segurança no circuito do medicamento;
- melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes;
- menor risco de interações;

- maior racionalização da terapêutica;
- redução dos desperdícios;
- economiza tempo e trabalho aos enfermeiros na gestão e preparação da medicação, dedicando mais tempo aos cuidados dos doentes;
- maior racionalização dos custos.

O setor de dose unitária do CHUCB abrange os serviços de internamento do Hospital Pêro da Covilhã e do Hospital do Fundão. A responsabilidade deste tipo de distribuição está repartida por três farmacêuticos afetos ao setor (Anexo 13).

Quanto às instalações, distinguem-se duas áreas: a Sala de Validação, onde os farmacêuticos procedem à validação das prescrições e, a Sala de Dose Unitária (armazém 12), onde é preparada a medicação.

A DIDDU começa com o envio da prescrição médica eletrónica aos SFH através do SGICM e, posterior, validação pelo farmacêutico.

Na validação é verificada a dose, via de administração, frequência, possíveis interações medicamentosas, duplicações, alergias, cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB e, para antibióticos de uso restrito, o preenchimento obrigatório da justificação para a sua utilização. A prescrição médica deve conter os dados do doente (nome, data de nascimento, número do processo clínico e serviço onde está internado), da medicação (DCI, dose, forma farmacêutica, via de administração e frequência), o médico prescriptor e, se aplicável, a justificação clínica para antibióticos de uso restrito ou para outros medicamentos sujeitos a justificação. Qualquer dúvida ou erro detetado deve ser comunicado ao médico prescriptor (2,23).

Após a validação, o TSDT emite e envia o mapa de distribuição de medicamentos de cada serviço de internamento para os sistemas semiautomáticos de distribuição (*Kardex*) e de reembalagem (*FDS*).

Na Sala de Dose Unitária, os TSDT com o auxílio do *Kardex* preparam, por serviço, as gavetas da medicação, recorrendo ao *stock* de apoio da sala.

O *Kardex* dispensa os medicamentos por DCI, localizando o tabuleiro e indicando a quantidade a retirar do medicamento para um doente específico. O *FDS* reembala medicamentos em dose unitária individualizada para cada doente, mas apenas para formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e cápsulas), não termolábeis e/ou não fotossensíveis. É maioritariamente usado para medicamentos de elevada rotatividade e/ou

acondicionados em embalagens multidose. Ambos os equipamentos permitem evitar erros, economizar tempo, melhorar a qualidade do trabalho e racionalizar os *stocks*.

As gavetas/cassetes dos módulos de dose unitária estão devidamente identificadas com o nome do doente, SC, número do processo, data de nascimento, número da cama e data da dispensa da medicação. Para doentes com nomes semelhantes internados no mesmo SC, a gaveta é sinalizada com uma etiqueta “nomes idênticos” para evitar erros de administração.

Cada gaveta é composta por quatro compartimentos, correspondentes à altura do dia em que o medicamento é administrado: manhã, almoço/tarde, jantar/noite e SOS. Todos os medicamentos encontram-se devidamente rotulados com substância ativa, dosagem, data de validade, forma farmacêutica e lote.

Os medicamentos cujas dimensões impossibilitem a colocação nas gavetas são distribuídos separadamente em caixas identificadas com os dados do doente e do serviço. Medicamentos termolábeis só são retirados do frio imediatamente antes da sua entrega, a qual é realizada em condições controladas (termoacumulador). Para medicamentos multidose (ex.: xaropes, nebulizadores) é enviada uma embalagem no início do tratamento e, se necessário, calendariza-se novo envio.

Cada serviço de internamento do CHUCB dispõe de um pequeno *stock* de medicamentos SOS, de forma a evitar o envio na DIDDU e, assim agilizar as revertências pelos TSdT.

Até ao envio da medicação para os SC, o farmacêutico analisa todas as alterações efetuadas à prescrição e os TSdT geram o mapa para atualizar permanentemente a medicação a incluir ou a retirar das gavetas.

Finalizada a preparação, os AO dos SFH procedem à sua distribuição nos SC em horários pré-estabelecidos (Anexo 14), exceto aos fins de semana e feriados, que é o AO do SC.

Caso a medicação já tenha sido distribuída no serviço podem ser efetuados pedidos urgentes em horários definidos (9h30, 12h30, 16h00 e 17h30), sendo o AO dos SFH o responsável pela sua entrega. Fora deste horário, o AO do SC tem que se dirigir aos SFH.

No CHUCB, os SFH asseguram a entrega da medicação prescrita eletronicamente até às 22 horas. Após esse período, só é enviada na próxima dose unitária, exceto em casos urgentes, onde o SC pode contactar o farmacêutico de serviço (em regime de prevenção) para dispensar a medicação.

Os medicamentos não administrados aos doentes são devolvidos, no dia seguinte, aos SFH nas respetivas gavetas. Os TSdT verificam a sua integridade, validade e quantidade e procedem à sua revertência informática no perfil do doente, para que entrem no *stock*. A

medicação não identificada com os dados do doente é revertida ao SC. No final, é emitida uma lista de revertências por SC e por data de devolução, onde o AO compara-a com os medicamentos revertidos, isto é, confere as devoluções antes de arrumar a medicação no *stock* do armazém 12.

Na minha passagem por este setor, acompanhei a validação das prescrições pelos farmacêuticos e conferi algumas (sempre sob supervisão farmacêutica), realizando também a reconciliação terapêutica. Caso detetasse alguma não conformidade, registava-a na base de dados das intervenções farmacêuticas do CHUCB.

Outra tarefa que desempenhei foi avaliar a adequabilidade de administração por sonda nasogástrica (SNG) de medicamentos sólidos prescritos a doentes alimentados por essa via, consultando o material de apoio disponível nos SFH. Se o medicamento fosse passível de administração por SNG, indicava nas observações as instruções para uma correta manipulação (ex.: diluir em 5 mL água). Caso contrário, aconselhava outras alternativas terapêuticas (ex.: substituição do pantoprazol pelo lansoprazol). Auxiliei ainda na verificação dos prazos de validade após abertura para os produtos multidoso (pomadas oftálmicas, xaropes, cremes, entre outros), sendo esta uma atividade realizada anualmente no CHUCB. Todas estas atividades proporcionaram-me um conhecimento mais alargado dos diferentes regimes posológicos de medicamentos.

4.4. Distribuição em regime de ambulatório

4.4.1. Setor de Ambulatório

O setor de ambulatório é a área dos SFH que proporciona um maior contacto com o utente, através de um atendimento mais personalizado e individualizado (2).

A distribuição de medicamentos em regime de ambulatório é gratuita para doentes provenientes das consultas externas do CHUCB, do HDI, do internamento no momento da alta para completarem o tratamento no domicílio e, em casos excepcionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHUCB (caso as farmácias comunitárias não consigam assegurar a terapêutica) (2).

A dispensa é realizada ao abrigo de legislação específica e/ou autorizações determinadas pelo CA. A comparticipação a 100% estende-se ainda aos medicamentos biológicos abrangidos pela Portaria n^o48/2016, de 22 de março (Anexo 15), os quais podem ser cedidos a doentes de outras instituições de saúde (públicas ou privadas) (24). O setor de

ambulatório é também responsável pela dispensa de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (ex.: hemoderivados e MEP) (2,13).

No CHUCB, o setor de ambulatório localiza-se no piso 0 (isolado do restante serviço), próximo das consultas externas e/ou entrada do hospital, com a finalidade de preservar a privacidade dos utentes e a confidencialidade das informações prestadas no ato da dispensa.

O horário de funcionamento da Farmácia da Covilhã (exposto na porta) é das 9h às 17h, de segunda a sexta-feira (exceto feriados). No Fundão é apenas à segunda e quinta-feira.

O setor de ambulatório é constituído por duas áreas: a sala de trabalho/atendimento e a sala de espera.

O atendimento dá prioridade aos funcionários dos diversos SC, assim como a pessoas com deficiência/incapacidade, idosos, grávidas e acompanhantes de crianças de colo (crianças até aos dois anos de idade). Face à pandemia pela COVID-19, o número de doentes atendidos em simultâneo ficou limitado a um e, nos postos de atendimento, foram colocados painéis protetores de acrílico.

O atendimento/dispensa é da competência de dois farmacêuticos auxiliados por um sistema informático adequado (SGICM). O SGICM permite obter o perfil farmacoterapêutico e história clínica do utente e, assim, consultar toda a medicação dispensada (nome genérico, dose, forma farmacêutica, via de administração e posologia) com a respetiva data. Além disso, torna possível detetar interações, duplicação terapêutica e reações adversas ao medicamento (RAMs). Todos os procedimentos/registos estão assim facilitados, minimizando erros de medicação e garantindo uma melhor monitorização da terapêutica e rentabilização dos recursos humanos (2).

No CHUCB, a sala de trabalho contém um pequeno armazém (armazém 20) com os medicamentos de maior saída, organizados por ordem alfabética de DCI e segundo o princípio FEFO. Como tal, oferece condições adequadas para o armazenamento e correta conservação de medicamentos, ou seja, é dotada de ventilação, temperatura (20-22 °C) e humidade controladas (2).

Este espaço dispõe de câmaras frigoríficas para os medicamentos termolábeis que necessitem de temperaturas entre os 2 e os 8 °C (ex.: biológicos). Um cofre metálico de dupla fechadura para os MEP, mas que contém também benzodiazepinas, albumina, proteínas coagulantes, fibrinogénio e Tafamidis (protocolo de entrega de proximidade com o Hospital de Santo António do Porto para o tratamento da Paramiloidose). Um sistema semiautomático de dispensa de medicamentos interligado ao SGICM – o CONSIS®, que economiza tempo e espaço e minimiza os erros associados à dispensa. Como limitações

destacam-se: não aplicar o princípio FEFO e o subaproveitamento das embalagens (inviabiliza a introdução das que se encontram abertas e/ou com um dado formato/dimensão). Nos hemoderivados (cujo consumo é elevado), deve inserir-se o mesmo lote no CONSYS®, para evitar erros aquando da dispensa. Nos restantes medicamentos é obrigatório colocar a mesma marca comercial (caso exista outra, é necessário configurar o *robot*).

O setor de ambulatório está ainda equipado com um armário para os contraceptivos e restantes medicamentos que não podem ser introduzidos no CONSYS® (ex.: embalagens incompletas ou com dimensões inadequadas), uma impressora de etiquetas autocolantes identificativas (*Zebra*®) e um contentor de recolha de material corto-perfurante.

Semanalmente (quarta-feira), os AO procedem à contagem do *stock* físico do armazém 20, à exceção dos MEP (sexta-feira), cuja responsabilidade é do AT em conjunto com um farmacêutico do setor.

Caso se verifiquem divergências de *stocks*, o farmacêutico realiza uma nova contagem do medicamento em causa para despistar possíveis erros. Se a não conformidade persistir, analisa-se detalhadamente todos os consumos, devoluções e transferências efetuadas e respetivos registos.

Com base na contagem e nas folhas de seguimento farmacoterapêutico, o farmacêutico efetua o pedido de reposição de *stock* fixo ao armazém central. Posteriormente (quinta-feira), a reposição é realizada por um TSDT e um AO. O farmacêutico apenas confere os produtos em falta para avaliar o motivo e analisar a necessidade de sinalizar ao SLH.

Outra função do farmacêutico afeto ao setor de ambulatório é o controlo mensal das validades dos produtos do armazém 20. Os que expiram dentro de quatro meses são sinalizados com uma etiqueta “validade reduzida” e, simultaneamente, é registada a sua quantidade num documento *Excel* para ser escoado o mais rápido possível.

Ao longo do meu percurso nesta área dos SFH, auxiliei na arrumação e nas contagens semanais dos *stocks*, na reposição de medicamentos no CONSYS® e na verificação dos prazos de validade para os artigos que expiravam em julho de 2021.

4.4.2. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório

Atualmente, um número significativo de doentes encontra-se sujeito a terapêuticas farmacológicas de dispensa exclusiva hospitalar, sendo a distribuição destes medicamentos

assegurada pelos SFH em regime de ambulatório. Este regime advém da emergência de um controlo/vigilância cada vez mais apertado de determinadas patologias crónicas e de terapêuticas prescritas, quer seja pelas características específicas das doenças, quer pelos efeitos secundários graves dos fármacos usados no seu tratamento. Surge também da necessidade de assegurar a adesão terapêutica e do facto de certos medicamentos só serem comparticipados a 100% se dispensados neste regime (2).

Algumas vantagens associadas ao regime de ambulatório são a possibilidade do utente continuar a terapêutica no seu ambiente familiar (maior comodidade), o que possibilita uma redução dos custos e riscos (ex.: infeções nosocomiais) inerentes ao internamento hospitalar (2).

Todos os medicamentos cedidos são gratuitos, quer para patologias abrangidas por enquadramento legal, quer para as não legisladas, mas autorizadas pelo CA do CHUCB (Anexo 16) através de uma AUE.

Pontualmente, os SFH podem dispensar medicamentos de uso não exclusivo hospitalar (existentes nas farmácias comunitárias), nas seguintes situações (2):

- a) numa emergência, em que as farmácias não asseguram os medicamentos necessários (para tal, o doente deve apresentar o carimbo de, pelo menos, três farmácias da localidade);
- b) doente apresenta uma carência socioeconómica devidamente fundamentada e documentada pelos Serviços Sociais e aprovada pelo CA.

No meu estágio no setor de ambulatório tive a oportunidade de assistir à introdução de uma nova alternativa terapêutica (Ibrutinib) para um dado doente diagnosticado com Leucemia Linfática Crónica, que desenvolveu neutropenia grave-moderada iatrogénica (associada ao tratamento com Clorambucilo). Neste sentido, o médico prescriptor requereu um Pedido de Autorização Individual à CFT local. A deliberação final e vinculativa foi enviada ao médico e aos SFH, de forma a cumprirem-se as condições de dispensa (farmacêutico introduziu o novo medicamento no perfil farmacoterapêutico do doente e na folha de seguimento e definiu o *stock* fixo).

A dispensa de medicamentos no setor de ambulatório procede-se apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica (eletrónica ou em papel), que deve conter: identificação do doente e o número de processo hospitalar, identificação do médico prescriptor, data de emissão, indicação do local de prescrição e designação dos medicamentos por DCI, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica (2,23).

Na primeira dispensa deve, sempre que possível, ser o próprio doente a dirigir-se aos SFH, para que lhe sejam indicados todos os aspetos peculiares do tratamento, minimizando assim a perda de informação. Todavia, se for um familiar/cuidador deve apresentar o seu cartão de cidadão, mas também o do utente. Porém, com a pandemia é suficiente indicar o nome e a data de nascimento do utente. O farmacêutico deve registar estes dados no campo das observações, juntamente com algumas notas que julgue pertinentes.

Com base na duração do tratamento e/ou data da próxima consulta prevê-se os consumos e determina-se a quantidade exata a ceder (Anexo 17). Face à pandemia pela COVID-19, pode ser dispensada medicação até 3 meses, como forma de minimizar as idas regulares ao hospital. As pílulas anticoncepcionais também podem ser cedidas para esse intervalo. Já a terapêutica do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), de acordo com o Despacho n.º13447-B 2015, de 20 de novembro (25), pode ser para um período de 2 meses e, pontualmente, 3 meses. A dispensa por períodos mais alargados (ex.: quando doente vai viajar) está sujeita a autorização do CA, mediante solicitação formal do utente.

Para medicamentos que necessitem de refrigeração, o doente deve levar um termoacumulador para que a temperatura se mantenha constante durante o transporte.

A validação da prescrição é da responsabilidade do farmacêutico, a qual envolve a verificação do medicamento, dosagem, dose, posologia e terapêutica anterior e, adicionalmente, a avaliação da adesão à terapêutica. Em caso de dúvida ou de não conformidade (ex.: interações medicamentosas, duplicações terapêuticas) o médico prescriptor é contactado (23).

No ato da dispensa, o farmacêutico deve transmitir ao utente informação verbal acerca do tratamento (ex.: *tomar antes das refeições, proteger da luz, guardar no frio*) sempre acompanhada de informação escrita sob a forma de folhetos informativos, especialmente na primeira dispensa. O folheto deve apresentar uma linguagem simples que descreva as condições de conservação, modo de administração, algumas advertências e precauções especiais, assim como referir possíveis efeitos secundários. Deve ter também indicado o contacto do hospital e a extensão da Farmácia caso o doente tenha alguma dúvida.

Na primeira dispensa, o doente deve assinar um termo de responsabilidade, no qual se compromete a aderir à terapêutica, a utilizar e a conservar corretamente o medicamento, evitando o seu extravio e desperdício. Caso o custo da terapêutica ultrapasse os duzentos euros é ainda entregue um documento com o respetivo custo, no sentido de sensibilizar para a adesão à terapêutica e para a minimização de desperdícios.

Na dispensa é registado informaticamente o centro de custo, quantidade e lote do medicamento cedido e é introduzido automaticamente a data de dispensa, o farmacêutico responsável e o número de imputação. A introdução do lote é crucial para assegurar a rastreabilidade dos medicamentos dispensados nos SFH e minimizar erros associados à dispensa.

Na prescrição em papel, o farmacêutico deve registar na própria receita toda a informação anterior. Para receitas em papel com medicamentos biológicos (abrangidos pela Portaria n.º48/2016, de 22 de março) de doentes externos é obrigatório a assinatura do doente/cuidador e do farmacêutico e, no final, a transcrição da receita para o sistema informático (número da receita, identificação do médico, local e data de prescrição). No início de cada mês, o farmacêutico envia informaticamente as listagens de todo o receituário faturável relativo ao mês anterior para os Serviços Financeiros do CHUCB. Quanto à faturação dos subsistemas e das dispensas ao abrigo da Portaria n.º48/2016, além da faturação informática, têm de ser enviadas as respetivas receitas aos Serviços Financeiros.

No âmbito da dispensa de medicamentos biológicos, é essencial o preenchimento do registo mínimo, constituído pelos seguintes campos: data de dispensa, identificação do utente (número do processo, iniciais do nome, género, data de nascimento), diagnóstico e respetiva data, terapêutica prescrita (data de início e/ou fim, quantidade dispensada), local de prescrição e notificação de RAM com a data. Todos estes elementos são reportados mensalmente por via eletrónica ao INFARMED (24).

Por sua vez, a cedência de medicamentos para a Hepatite C (antirretrovirais de ação direta – ex.: Sofosbuvir +Velpatasvir) implica o registo no respetivo portal com indicação da quantidade dispensada e data.

Diariamente, é impresso no sistema informático a folha de conferências do receituário do setor de ambulatório relativa ao dia útil anterior. O farmacêutico verifica o medicamento, quantidade dispensada, lote, centro de custo, grupo da dispensa (ex.: portaria) e número de imputação. Qualquer não conformidade é retificada. No final, as receitas em papel são arquivadas por especialidade e/ou medicamento.

De acordo com indicações do INFARMED, os SFH não podem reaproveitar a medicação devolvida pelos utentes, uma vez que as condições de conservação no domicílio podem não ser garantidas.

A dispensa de medicamentos em ambulatório apresenta objetivos e indicadores de qualidade pré-definidos, apresentados no Anexo 29.

Além da cedência de medicamentos, o setor de ambulatório engloba outras atividades, nomeadamente: o seguimento farmacoterapêutico e a farmacovigilância.

O seguimento farmacoterapêutico pretende avaliar a *compliance* dos doentes à terapêutica, sobretudo os que sofrem de Esclerose Múltipla, VIH, Hepatite B e C, Hipertensão Pulmonar, entre outros (Anexo 18). O cálculo da adesão à terapêutica é feito a partir da análise de um ficheiro *Excel* que contém todas as datas de dispensa, possibilitando prever a data da próxima cedência. Situações de não adesão ao tratamento são reportadas, verbalmente ou através de um formulário, ao médico prescritor.

Em relação à farmacovigilância ativa, na altura do meu estágio ainda não estavam definidos os fármacos a estudar em regime de ambulatório para o ano de 2021. Apesar disso, foi-me explicado todo o procedimento e quais os recursos necessários para a sua concretização (ex.: questionário para aferir possíveis RAMs e a relação de causalidade).

Recentemente, em pleno tempo de pandemia, o setor de ambulatório do CHUCB desenvolveu outra atividade - as teleconsultas farmacêuticas, por forma a acompanhar os utentes (ex.: se tolerou bem a medicação, como deve tomar, possíveis efeitos adversos).

Ainda no âmbito da pandemia pela COVID-19, a medicação de suporte a administrar no domicílio, prescrita a doentes que realizam quimioterapia em contexto de HDI, passou a ser preparada previamente, no setor de ambulatório, com base na lista semanal de utentes agendados. Anteriormente, era o utente que se deslocava aos SFH para levantar a medicação. Com esta alteração, a medicação preparada nos SFH é transportada pelo motorista do CHUCB para o HDI, juntamente com a quimioterapia injetável (preparada no setor de Farmacotecnia). No HDI, a equipa de enfermagem é a responsável por a entregar ao utente. Mais tarde, o farmacêutico realiza teleconsulta farmacêutica.

Ao longo destas duas semanas tive a oportunidade de participar rotineiramente em todas as atividades, sempre com supervisão farmacêutica. Destaco: a conferência da medicação dispensada, colaborar na preparação da medicação e assistir a explicações/esclarecimentos de dúvidas sobre esquemas terapêuticos. No decorrer das conferências diárias do receituário, surgiu a criação de um documento para o seguimento farmacoterapêutico de utentes sujeitos a profilaxia pré-exposição (PrEP) para o VIH (26).

Assisti também a um episódio de titulação de dose para o medicamento Pirferidona na dosagem de 801 mg, devido ao doente ter desenvolvido uma reação de toxicidade (caspa e vermelhidão na zona do pescoço). Neste sentido, o médico alterou o esquema posológico para iniciar com 267 mg e aumentar gradualmente (27). No entanto, após dois dias de

tratamento, o doente apresentou os mesmos sintomas, motivo pelo qual o farmacêutico contactou o médico prescriptor.

4.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a Circuitos Especiais

No CHUCB, a responsabilidade pelo controlo e dispensa deste tipo de medicação está a cargo do setor de ambulatório.

4.5.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Tendo por base o Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro (28), a categoria dos MEP engloba todos os medicamentos que apresentam como princípio ativo uma das substâncias mencionadas nas tabelas I-A, I-B, II-C e IV do referido decreto, à exceção das benzodiazepinas. Estes medicamentos apresentam um circuito de distribuição fortemente legislado, devido às características particulares e riscos/perigos que lhe são inerentes, tais como: ação no Sistema Nervoso Central (SNC), potencial de abuso, dependência e eventual tráfico ilícito (2,13).

Como tal, os MEP encontram-se separados da restante medicação e com acesso restrito, estando devidamente armazenados num armário metálico de dupla fechadura (18). Os SFH do CHUCB possuem dois armazéns para este fim: o central (armazém 10) e o do setor de ambulatório (armazém 20) (29).

A maioria dos SC tem um *stock* fixo de MEP, definido consoante as necessidades de cada SC e acordado entre os SFH. Nos SC esta medicação pode estar armazenada em cofres de dupla fechadura ou no *Pyxis*TM (29).

Os SC que não dispõem do sistema *Pyxis*TM e que desejem repor o *stock*, têm que preencher obrigatoriamente um impresso próprio – o Anexo X (Modelo n.º1509 da Imprensa Nacional – de venda exclusiva da Imprensa Nacional da Casa da Moeda; Anexo 19). Este documento de formato A5 com folhas autocopiativas (original e duplicado) só é válido para um único princípio ativo, de uma determinada dosagem e forma farmacêutica (isto é, a requisição de dois MEP distintos implica preencher duas folhas do impresso, embora a mesma folha possa conter doentes diferentes) (29).

Na validação do Anexo X pelo farmacêutico é averiguado se todos os campos (serviço requisitante; doente; data de administração; designação do medicamento por DCI, dosagem, forma farmacêutica, código informático e quantidade; assinatura do enfermeiro que administrou e do Diretor de Serviço ou legal substituto – nome e número mecanográfico) foram corretamente preenchidos. Em caso de desperdício/quebra accidental, é imperativo a assinatura por dois enfermeiros. Qualquer dúvida ou não conformidade, é esclarecida com o pessoal de enfermagem. Após a validação, o farmacêutico e o representante do SC que levantou os MEP assinam o impresso. O original fica arquivado nos SFH e o duplicado é enviado juntamente com a medicação para o SC requisitante. Finalizada a dispensa, o farmacêutico efetua a imputação informática dos MEP, registando o lote cedido (maior controlo interno, pois sabe-se os lotes existentes em cada SC a qualquer momento). O número de imputação é anotado no impresso e, no dia seguinte à dispensa, o farmacêutico confere todas as requisições. Posteriormente, a documentação é assinada pela Diretora dos SFH e entregue à AT dos SFH para, trimestralmente, enviar ao INFARMED uma relação dos MEP utilizados na terapêutica e todos os seus movimentos (29).

Nalguns SC do CHUCB, o pedido de requisição de MEP já se encontra desmaterializado. No Hospital da Covilhã está implementado na Ortopedia e Especialidades Cirúrgicas e, no do Fundão, na Medicina Paliativa, Medicina Interna e Unidade de Infeciologia. Além disso, no decorrer da pandemia foi desenvolvido outro sistema de desmaterialização nas Unidades COVID, que consistia num modelo de *Excel* do Anexo X (aprovado pelo INFARMED) para agilizar o contacto com os SFH.

Os SC que dispõem de *Pyxis*TM (Bloco Operatório, UCAD, Urgência Geral e Urgência Pediátrica) não necessitam do Anexo X, pois a reposição é feita pelo farmacêutico afeto ao setor de ambulatório, com base na listagem emitida da consola central do *Pyxis*TM (localizada no armazém 10).

Semanalmente (sexta-feira) são conferidos os *stocks* dos MEP existentes nos armazéns 10 e 20. Esta tarefa envolve a presença de um farmacêutico do setor de ambulatório, responsável pela contagem de MEP, em colaboração com o AT, que compara os resultados dessa contagem com as existências em *stock* informático presentes no mapa gerado pelo SGICM (“Existências de Produtos por Armazém”). No final, ambos assinam a folha que, posteriormente, será digitalizada e arquivada nos SFH (29).

Num período pré-estabelecido (semestral para os SC de maior rotatividade e trimestral para os de menor consumo), o farmacêutico responsável por este circuito desloca-se aos SC para conferir os *stocks* de MEP e as respetivas validades. Nos SC de menor rotatividade, os MEP

com validade curta (inferior a 6 meses) são substituídos pelos de prazo mais alargado, sendo os de validade mais curta recolocados nos SC com maior escoamento para evitar desperdícios (29).

Os indicadores de qualidade a monitorizar neste circuito especial de distribuição são apresentados no Anexo 29.

No meu estágio curricular cooperei na contagem semanal de *stock* dos armazéns, na reposição do *Pyxis*TM e na preparação dos MEP a repor em cada SC. Além disso, acompanhei e realizei, sempre com supervisão farmacêutica, a conferência das dispensas e a sua imputação informática. Nesta última tarefa, foi-me explicado que se existisse um número reduzido de doentes inscrito na mesma requisição, era mais correto proceder à imputação dos MEP por “consumo de doente” e não por “consumo por serviço”.

4.5.2. Medicamentos Hemoderivados

Por definição, os medicamentos hemoderivados são os que derivam do plasma humano (ex.: albumina humana, imunoglobulina G humana, fatores de coagulação) e, dado o seu potencial de transmissão de doenças infecciosas requerem um rigoroso controlo na distribuição e administração, de modo a garantir a sua rastreabilidade (2,13).

No CHUCB, a sua distribuição é assegurada pelo setor de ambulatório que dispensa aos SC e aos doentes em regime de ambulatório (hemofílicos), atendidos nas consultas externas. À exceção do plasma congelado, cuja distribuição está a cargo do Serviço de Imunohemoterapia. Todo o circuito dos hemoderivados é regulamentado pelo Despacho Conjunto n.º1051/2000, de 14 de setembro (30).

A prescrição de hemoderivados obriga o preenchimento de um impresso próprio em papel com folhas autocopiativas (Modelo n.º1804, exclusivo da Imprensa Nacional – Casa da Moeda S.A.) (Anexo 20). É constituído por duas vias: “Via Farmácia” e “Via Serviço”, diferindo apenas na última que contém, adicionalmente, o Quadro D (registo da administração assinado pelo enfermeiro em que menciona o número mecanográfico, data de administração e identificação do hemoderivado – quantidade, lote e laboratório fornecedor) (30).

No momento da dispensa, o farmacêutico confirma a prescrição com o imunohemoterapeuta de serviço (registando o dia e a hora em que o contactou) e averigua o correto preenchimento do Quadro A (identificação do doente e médico prescriptor) e do

Quadro B (identificação do medicamento, dose, duração e justificação clínica) pelo serviço requisitante, assim como se ambas as vias apresentam a vinheta identificativa do doente e igual número de série. Em caso de conformidade, o farmacêutico valida a prescrição e preenche o Quadro C para iniciar a dispensa, registando o número sequencial do registo de distribuição atribuído pelos SFH, designação do hemoderivado, dose, quantidade dispensada, lote, laboratório e número do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) emitido pelo INFARMED. A importância de anotar o CAUL e o lote está associado ao risco de transmissão de agentes infetocontagiosos presentes no plasma humano, o que pode colocar em perigo não só o profissional de saúde, como também o próprio doente.

Todos os medicamentos cedidos são etiquetados individualmente com a identificação do doente ao qual serão administrados (nome e número do processo) e o serviço a que se destinam. As Imunoglobulinas Humanas que requerem refrigeração são sinalizadas com uma etiqueta *guardar no frio*.

No final, o farmacêutico e o funcionário a quem foi entregue a medicação (caso se aplique) assinam o impresso com o respetivo número mecanográfico. A “Via Farmácia” é arquivada nos SFH e a “Via Serviço” é enviada juntamente com os medicamentos para o SC para ser arquivada no processo clínico do doente, após o preenchimento do Quadro D pela equipa de enfermagem. A única exceção ocorre na dispensa a doentes em regime de ambulatório, onde ambas as vias ficam nos SFH, sendo a “Via Farmácia” assinada pelo doente com a respetiva data.

Após a dispensa, o farmacêutico regista informaticamente a medicação cedida e o número de imputação atribuído é escrito na “Via Farmácia” para, no dia seguinte, se realizar as conferências.

Se, por algum motivo, a medicação não for administrada deverá ser devolvida aos SFH no prazo de 24 horas, e o enfermeiro deve indicar no Quadro D a respetiva quantidade.

No meu estágio curricular, participei em todo o circuito envolvido na dispensa de hemoderivados, onde tive a oportunidade de preencher o Quadro C. Em algumas situações calculei a dose com base no peso corporal do doente para determinar a quantidade de fármaco a dispensar. Também acompanhei a validação das prescrições pelo farmacêutico e efetuei a imputação informática e conferência das dispensas (sempre com supervisão farmacêutica).

5. Farmacotecnia

A Farmacotecnia efetua a preparação de formulações de medicamentos que, por diversas razões, não são asseguradas pela Indústria Farmacêutica. Hoje em dia poucos são os medicamentos produzidos em contexto hospitalar (2,13).

A maioria das preparações realizadas em contexto hospitalar destinam-se sobretudo a doentes individuais e específicos (ex.: Pediatria), reembalagem de doses unitárias sólidas e preparações de estéreis (citotóxicos, bolsas de nutrição parentérica).

No CHUCB, este setor conta com dois farmacêuticos e um TSDT e, abrange cinco áreas distintas responsáveis pela (2):

- preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis (ex.: soluções oftálmicas);
- manipulação e preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos;
- preparação de manipulados não estéreis;
- reembalagem de medicamentos (formas orais sólidas);
- preparação de água purificada.

Estas áreas localizam-se em três espaços físicos distintos: a sala de preparação de estéreis (dispõe de dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium*; um para a preparação de citotóxicos e, outro para a aditivação de bolsas de NP e preparação de outros estéreis), o laboratório de Farmacotecnia (destinado à preparação de manipulados não estéreis e de água purificada) e, por fim, a sala de reembalagem.

Semanalmente (segunda-feira), os AO conferem o *stock* de citotóxicos e de NP nos armazéns 13 e 10 e, no final, o farmacêutico regista no sistema informático se houve ou não discrepâncias entre o *stock* físico e o informático.

Durante o meu estágio, observei o pedido de reposição de *stock* de material clínico (realizado quinzenalmente) pelo farmacêutico afeto ao setor.

5.1. Preparações Estéreis

5.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica (NP) e Outras Preparações Estéreis

A NP destina-se sobretudo a pacientes que, devido a características patológicas específicas (após cirurgia, ferimentos/queimaduras ou impossibilidade de assimilar alimentos por via digestiva), obtêm o aporte parcial ou total de macro e micronutrientes por via intravenosa, através do acesso direto a uma veia periférica ou central. A NP é uma via menos fisiológica, devido aos nutrientes não sofrerem as fases de ingestão, digestão, absorção e o efeito de primeira passagem hepático (2).

Para garantir a esterilidade durante a reconstituição e aditivação das bolsas de NP recorre-se ao sistema modular de salas limpas *Misterium*.

O sistema modular é constituído por 2 divisões: a pré-sala ou antecâmara (onde o operador higieniza/desinfeta as mãos e veste o Equipamento de Proteção Individual - EPI) e a sala de preparação (contém a Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal - CFLH). A CFLH é ligada trinta minutos antes da manipulação para estabilizar o fluxo de ar laminar e remover todas as partículas em suspensão (2,31).

Ambas as divisões cumprem com as condições de pressão e temperatura recomendadas (Tabela 1), sendo os valores registados diariamente (2,31). Enquanto estagiária, efetuei o registo destes parâmetros num impresso próprio.

Tabela 1 - Valores de pressão e temperatura recomendados para o sistema modular de salas limpas - NP e outros estéreis (31).

Pressão (mmH ₂ O)		Temperatura (°C)
Pré-Sala/Antecâmara	Sala de Preparação	
1-2	3-4	< 25

De acordo com a Tabela 1, ambas as salas apresentam pressão positiva relativamente à pressão atmosférica (sendo a da sala de preparação mais positiva), o que evita a entrada de contaminantes na zona de trabalho e, conseqüentemente, garante a proteção microbiológica do produto. Esta pressão positiva deve-se à existência do filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) (31).

No CHUCB existem três bolsas de NP, comercializadas pela Indústria Farmacêutica (Anexo 21). Diferem apenas na composição quantitativa, no aporte calórico e na veia de

administração (central ou periférica). A diferença entre uma bolsa central e uma periférica reside na osmolalidade, tendo a bolsa central uma maior osmolalidade. A bolsa periférica também pode ser administrada por veia central, mas o contrário não se aplica, devido ao risco de tromboflebitas.

As bolsas de NP são tricompartimentadas (glucose monohidratada, emulsão lipídica e solução de aminoácidos com eletrólitos), estando os compartimentos individualizados por zonas seladas que mantêm a estabilidade até à reconstituição nos SFH.

É função do farmacêutico hospitalar validar a prescrição médica e reconstituir a bolsa de NP atendendo às boas práticas e às normas exigidas (2,13).

Após a receção da prescrição, o farmacêutico contacta a equipa de enfermagem para averiguar a necessidade efetiva de preparar a bolsa. Se existir alguma bolsa que não foi administrada pode ser reaproveitada para outro doente, desde que a prescrição seja semelhante e o prazo de validade e as condições de conservação sejam cumpridos. O reaproveitamento de bolsas de NP é registado na base de dados das intervenções farmacêuticas (31).

No processo de validação, o farmacêutico deve comprovar a concentração final da mistura, estabilidade, incompatibilidades, posologia e volume prescrito de acordo com as características do doente. Além disso, deve verificar as condições de administração, duração do tratamento, data de prescrição, dados do doente (peso, altura, idade), protocolo prescrito (tipo de bolsa e aditivos), lotes, médico prescriptor, ritmo de perfusão (mL/h) e qualquer informação adicional referida nas observações (31).

Posteriormente, é emitido, no sistema informático, a ficha de preparação e o rótulo. O rótulo deve conter a identificação do doente (nome e número do processo) e do SC; descrição qualitativa e quantitativa de cada componente; via de administração destacada a cor (veia central ou periférica); ritmo de perfusão; volume total; prazo de utilização; condições de conservação; data e hora da preparação e rubrica do operador (31).

Antes da entrada na antecâmara, o operador deve retirar todos os objetos pessoais. Na antecâmara, o EPI é vestido pela seguinte ordem (do “mais sujo” para o “mais limpo”): cobre-pés, touca, máscara (bico de pato com filtro P2), após lavar as mãos veste a bata esterilizada (impermeável, frente fechada, mangas compridas e punhos elásticos), desinfeta as mãos com álcool e coloca as luvas. Todo o material necessário é desempacotado e pulverizado com álcool etílico a 70% antes de entrar na sala de preparação através de uma janela de dupla porta com duplo encravamento (*transfer*). Este sistema impede a abertura simultânea da porta interna e externa, garantindo a assepsia durante a manipulação (2,31).

A preparação propriamente dita consiste na quebra/mistura dos compartimentos e, se aplicável, na aditivação com outros elementos (eletrólitos, oligoelementos, vitaminas hidro e lipossolúveis), de acordo com a prescrição médica. A prescrição de aditivos depende das carências nutricionais do doente, as quais são influenciadas pela idade, sexo, peso, estado clínico e resultado das análises clínicas. A preparação deve respeitar as instruções do laboratório fornecedor (Anexo 22), atendendo à ordem de adição, aos tipos de aditivos e aos seus limites máximos (31).

No meu estágio curricular, procedi à aditivação de bolsas da *SmoKabiven*® e da *Nutriflex*® com oligoelementos, multivitaminas e, em alguns casos, alanina-glutamina (sempre sob supervisão farmacêutica). Por recomendação do laboratório, nas bolsas *SmoKabiven*® os compartimentos são rompidos simultaneamente antes da aditivação, enquanto na *Nutriflex*® reconstitui-se primeiro o compartimento dos aminoácidos com o da glucose, seguindo-se a adição dos oligoelementos e, só no final é que se misturam os lípidos.

O controlo de qualidade da bolsa é avaliado no final da preparação e inclui os seguintes elementos: integridade física; inexistência de partículas em suspensão; ausência de precipitação e de separação de fases e rótulo. Na ficha de preparação é anotado se está ou não em conformidade. Em caso afirmativo, é rotulada e armazenada no frio envolvida em alumínio por ser fotossensível (2,31).

No CHUCB, as bolsas de NP destinadas para o fim de semana são preparadas à quinta-feira. Permanecem armazenadas na câmara frigorífica em prateleiras distintas para depois serem distribuídas nos SC. A preparação de outros estéreis segue o mesmo procedimento que o da NP.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de assistir à preparação das vacinas para o COVID-19 (*Pfizer*® e *AstraZeneca*®) (32,33) e da solução de Cefuroxima (34) utilizada na cirurgia de cataratas. A estabilidade das vacinas é de 6 horas após a sua reconstituição. A solução de cefuroxima apenas é estável durante 24 horas e, por isso, é preparada nos SFH no dia em que vai ser administrada.

5.1.2. Manipulação e Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos

Os SFH do CHUCB dispõem de uma Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos injetáveis (UCPC), que proporciona uma maior segurança ao operador e ao ambiente circundante e uma maior racionalização de recursos humanos e materiais (2,13,35).

No exterior, junto à entrada da UCPC, encontra-se um dispositivo de emergência para a irrigação dos olhos e, no seu interior, uma zona de arquivo e um pequeno *stock* de citotóxicos injetáveis, soros, material clínico e outros medicamentos utilizados como pré-medicação em quimioterapia. O sistema modular de salas limpas *Misterium*, semelhante ao da NP, também se localiza nesta área (35,36).

Dada a perigosidade destes produtos, é utilizada uma Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical (CFLV), classe II e do tipo B, que protege quer o produto (como a de NP), quer o operador e o ambiente. A pressão negativa da sala de preparação também contribui para esta proteção, pois retém contaminantes (35).

Diariamente, realiza-se o controlo da pressão e da temperatura comparando com os limites recomendados (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de pressão e temperatura do sistema modular de salas limpas – Citotóxicos e Biológicos (35).

Pressão (mmH ₂ O)		Temperatura (°C)
Pré-Sala/Antecâmara	Sala de Preparação	
>1	<0	< 25

Ambas as salas do sistema modular estão equipadas com um *kit* para a contenção de acidentes envolvendo citotóxicos (37). Este *kit* também está presente em locais onde circulam medicamentos citotóxicos, nomeadamente: armazém central, área de receção de medicamentos e SLH.

No CHUCB, o farmacêutico tem acesso prévio a uma lista de doentes previstos para quimioterapia. Contudo, a preparação da medicação pelos SFH só se inicia após a validação da prescrição pelo médico e, após confirmação pelo enfermeiro, que o doente faz o tratamento. A hora de confirmação é registada, pois o tempo decorrido desde a confirmação até à entrega da terapêutica (não deve exceder as 2 horas) constitui um indicador de qualidade. De seguida, o farmacêutico valida o protocolo de quimioterapia prescrito, verificando a adequação da terapêutica à patologia, o número e dia do ciclo e se as doses são

as corretas consoante os parâmetros do doente (superfície corporal, peso, altura, idade, sexo e creatinina sérica). Qualquer dúvida é esclarecida com o médico (36).

O sistema informático calcula automaticamente a dose do medicamento com base nos parâmetros anteriores e na fórmula selecionada. Os cálculos das doses são validados, semanalmente, pelo farmacêutico de forma aleatória por meio de várias ferramentas (ex.: *Medcalc*, *Medscape*).

No meu estágio curricular, colaborei nesta verificação para o protocolo Pemetrexedo/Carboplatina/Pembrolizumab (Anexo 23), indicado no tratamento do adenocarcinoma primitivo do pulmão e, para o protocolo Gramont (Anexo 24).

Validada a prescrição, é emitido o protocolo em duplicado. Uma das cópias segue com a medicação e a outra fica arquivada nos SFH no perfil farmacoterapêutico do doente. No protocolo consta a identificação do serviço e do doente (nome, número do processo, data de nascimento, idade, altura, peso, superfície corporal, diagnóstico), protocolo prescrito, fase de tratamento (número e dia do ciclo), medicação a preparar (designação por DCI; dosagem; via de administração; solvente a usar e respetivo volume, se aplicável), tempo de administração, ordem de administração e identificação do médico prescriptor (36). Apresenta também a pré-medicação (ex.: antieméticos, anti-histamínicos H₁ e H₂, corticosteroides, anticolinérgicos, diuréticos) preparada pelo setor de ambulatório.

Após a seleção dos medicamentos, soluções de diluição/reconstituição e dispositivos médicos de apoio à administração (ex.: filtro 0,22 µm para Paclitaxel devido à sua elevada viscosidade) são registados informaticamente os respetivos lotes e quantidades. É verificado se o fármaco e a quantidade correspondem à prescrição e estão de acordo com o rótulo previamente preparado. Sempre que possível, este passo deve ser feito pelo farmacêutico que não fez a seleção (36).

O rótulo contém a maioria da informação mencionada no protocolo, destacando-se: a designação de “Citotóxico” sublinhada a cor, volume de fármaco e solvente a usar, débito (mL/h) e duração de perfusão (mL/h), estabilidade, conservação, data e hora da preparação, data de administração e rubrica do operador (35).

Posto isto, o operador equipa-se, seguindo o mesmo procedimento que na NP. Todo o material é disposto num tabuleiro metálico e pulverizado com álcool a 70% antes de ser colocado no *transfer*. A preparação deve ser feita por doente para minimizar erros (ex.: troca de fármacos ou de dosagens) (35).

Como forma de aumentar a segurança durante a manipulação de citotóxicos, devem utilizar-se sempre que possível: dispositivos de transferência, conexões *luer-lock* nas

seringas e nos equipamentos de perfusão (reduzem a probabilidade de desconexão); *spikes* (facilitam a reconstituição e aspiração do fármaco e evitam a formação de aerossóis); seringas de tamanho adequado ao volume que se vai manipular (não ultrapassar mais de $\frac{3}{4}$ da sua capacidade) e obturadores plásticos para selar as seringas que contém citotóxicos. Por segurança, deve também desinfetar-se, com álcool isopropílico estéril 70%, os colos/superfícies das ampolas/frascos e dos locais de inserção de agulhas, bem como evitar a mistura de matérias-primas de laboratórios diferentes, pois podem conter excipientes distintos apesar de terem o mesmo princípio ativo e, conseqüentemente, ocorrer interações físico-químicas não previstas quando misturados (35). Contudo, é válida a mistura de lotes diferentes ou de embalagens com dimensões distintas, desde que pertençam ao mesmo laboratório.

Finalizada a preparação, o material corto/perfurante utilizado, frascos e seringas de citotóxicos são descartados em contentor de plástico rígido (localizado no interior da CFLV) que, quando cheios até ao limite são fechados e colocados em sacos vermelhos identificados com “Lixo citotóxico” para posterior incineração. O restante material que contactou com os citotóxicos (ex.: luvas, compressas) é colocado em saco vermelho, enquanto os invólucros das seringas e outro material de papel em sacos pretos (lixo doméstico) (35).

Os citotóxicos remanescentes estáveis após abertura (não inclui fármacos reconstituídos devido à baixa estabilidade química) são envoltos em papel de alumínio, rotulados com a data de abertura e o prazo máximo de utilização e armazenados consoante as indicações do fabricante (sempre numa caixa própria com a indicação de “medicamentos citotóxicos”). Isto só é possível devido aos sistemas de transferência utilizados (marca *Tevadaptor*) que asseguram a estabilidade química e microbiológica. No impresso das porções de remanescentes de medicamentos, o farmacêutico regista a data, fármaco/dose da ampola, lote, data de validade após abertura, local de armazenamento, operador e data de reutilização/eliminação (36).

O citotóxico preparado é envolvido em papel de alumínio e devidamente rotulado e identificado com uma sinalética, elaborada pelos SFH do CHUCB, consoante a sua agressividade tecidular (vesicante, irritante, neutro/não agressivo, não classificado) (35). Seguidamente, é colocado em sacos próprios na maleta hermética, identificada como “Transporte de Citotóxico”, juntamente com a cópia do protocolo de quimioterapia e, em alguns casos, a pré-medicação. A entrega no HDI é da responsabilidade do motorista do CHUCB. No ato da entrega, o enfermeiro do HDI assina e regista num impresso a hora a que a medicação foi recebida (36).

Finalizadas todas as manipulações, o farmacêutico insere no sistema informático as “Saídas de Câmara”, registando a sua conformidade e o tempo de laboração (fator crucial devido ao risco associado à exposição de citotóxicos). O documento é rubricado pelo operador e arquivado nos SFH (36). O farmacêutico regista também nas folhas de seguimento de doentes a data do tratamento e número/dia do ciclo, tarefa na qual colaborei enquanto estagiária. Além disso acompanhei todo o processo de preparação da quimioterapia, desde a receção e validação da prescrição pelo farmacêutico até à distribuição para o HDI. Confirmei também através de via telefónica alguns protocolos pelos enfermeiros e calculei o tempo de espera associado à entrega da quimioterapia para o HDI.

Pude ainda assistir à preparação de outros protocolos de natureza não oncológica, nomeadamente: a de Myozyme® (Alglucosidase alfa), indicada para o tratamento da doença de Pompe; a de Metotrexato (via subcutânea) para a artrite reumatoide; a de Ganciclovir; o uso *off-label* do Bevacizumab para o edema da retina (via intravítrea), que requer a autorização caso-a-caso pela CFT e, por fim, a preparação de um xarope de Hidroxicarbamida a partir de cápsulas de 500 mg para a Pediatria (como é um citotóxico, este medicamento manipulado não é preparado no Laboratório de Farmacotecnia).

5.1.3. Controlo Microbiológico

Um dos indicadores de qualidade do setor de Farmacotecnia do CHUCB é o controlo microbiológico (Tabela 3), que se subdivide em 4 tipos de controlo: produto, superfície, “dedadas de luvas” e ar passivo (31). Estes traduzem-se no número de ensaios negativos (ou seja, < 1 UFC) sobre o número total de ensaios realizados. Nos SFH do CHUCB esta tarefa é realizada semanalmente à quinta-feira(36).

Na minha permanência neste setor acompanhei todo o procedimento, desde a recolha das amostras na sala de preparação de citotóxicos e na de NP até ao seu envio para o Laboratório de Patologia Clínica do CHUCB e ao registo, no sistema informático, dos resultados obtidos.

Tabela 3 – Parâmetros avaliados no controlo microbiológico do sistema modular de salas limpas (31).

Tipo de controlo	Ambiente de trabalho direto (CFL)	Sala Limpa (ambiente circulante à CFL)
Amostra de Produto	Semanal	Não aplicável
Amostra de Superfície (Zaragatoa)	Quinzenal	Mensal
“Dedadas de luva”	Quinzenal	Não aplicável
Amostras em Ar Passivo (Placas de Sedimentação)	Quinzenal	Quinzenal
Amostras de Ar Ativo **	Semestral	Semestral

**A contratação da entidade externa para a sua realização são da responsabilidade do Serviço de Instalação e Equipamento, tendo sido a periodicidade acordada com este serviço.

No controlo do produto de NP são recolhidas, dentro da CFLH, duas amostras de 5 mL da bolsa já reconstituída. Para os citotóxicos são preparadas, na CFLV, duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% e 2,5 mL de água destilada para injetáveis (ou seja, sem citotóxico) (29).

O controlo de superfície na CFL consiste em passar uma zaragatoa embebida em meio de cultura em locais de amostragem diferentes: uma no centro da superfície de trabalho (local 5, que é fixo) e outra em local rotativo (diferente do que foi feito no último ensaio) (Figura 2). Mensalmente, é realizado este controlo nas paredes das salas limpas dos sistemas modulares de forma rotativa (anterior, posterior, lateral direita e lateral esquerda) (31).

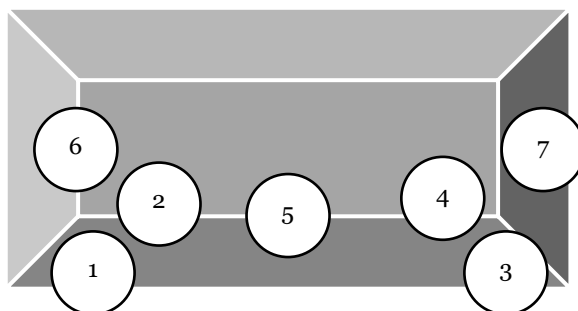


Figura 2 – Esquemática do controlo de superfície (zaragatoa) realizado na CFL (31).

No controlo das “dedadas de luvas”, o manipulador deve pressionar os cinco dedos de cada mão numa placa em meio de gelose sangue (uma placa para a mão direita e outra para a esquerda) (31).

Por último, o controlo do ar passivo consiste em colocar perto da zona de trabalho (na CFL) uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (controlo negativo), retirando-as após 4 horas de exposição. O mesmo procedimento é realizado para a sala limpa. Assim, para cada sistema modular são utilizadas quatro placas (31).

5.2. Preparação de Manipulados Não Estéreis

A preparação de medicamentos manipulados pelos SFH encontra-se regulada pelos Decretos-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril (38), e n.º 95/2004, de 22 de abril (39) e pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (40). A preparação deve seguir as Boas Práticas descritas na referida Portaria (40).

Os SFH do CHUCB dispõem de um Laboratório de Farmacotecnia devidamente equipado e isolado das restantes áreas. O material está organizado em dois grupos: um destinado para preparações de uso interno (sinalizado a cor verde) e outro para manipulados de uso externo (identificado a vermelho). Além disso, para minimizar o risco de contaminações cruzadas e garantir uma maior segurança e qualidade das preparações, é guardado em armários distintos e, após ser utilizado é colocado em zonas distintas da bancada para posterior lavagem (2,41).

As matérias-primas estão dispostas em armários organizados por perigosidade, precavendo potenciais incompatibilidades entre elas. Cada armário tem indicado a matéria-prima e a sua localização (41). Matérias-primas com características distintas (ex.: inflamáveis) são armazenadas fora do laboratório, nos respetivos armazéns.

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado deve ser precedida de uma prescrição médica, de um pedido de um SC ou de uma requisição informática por outro setor dos SFH (ex.: solução de Nistatina para o setor de Ambulatório). Estes pedidos podem ser rececionados por um farmacêutico (se for uma prescrição médica) ou um TSDT afeto ao setor de Farmacotecnia (no caso de uma requisição). A preparação é realizada pelo TSDT, sendo função do farmacêutico supervisionar e validar todo o processo. Após a validação, é gerado informaticamente uma guia de produção, onde o TSDT confirma a quantidade a

preparar e verifica se a validade das matérias-primas não é inferior à atribuída ao manipulado. Caso seja, a validade do manipulado corresponde à das matérias-primas (41).

Posteriormente, é impressa a ficha de preparação e o rótulo, em duplicado. Nesta ficha (Anexo 25) consta: a designação da preparação (se aplicável, com a respetiva concentração), quantidade a preparar; matérias-primas necessárias com indicação do lote, prazo de validade e origem; procedimento; ensaios de verificação; data de preparação; condições de conservação; material de embalagem; validade do manipulado e o respetivo número de lote. O número de lote corresponde à identificação alfanumérica do guia de produção (GP seguido de 6 dígitos, referentes à data, e os últimos 4 algarismos são o número sequencial de preparações desse mês). Antes de cada manipulação, deve ser assegurada a limpeza e funcionamento do material/equipamento e o operador deve estar devidamente equipado com o EPI. Todos os produtos inflamáveis ou voláteis são manuseados na *hotte* (2,41).

Finalizada a preparação, seguem-se os ensaios de verificação, sendo obrigatório o das características organolépticas. Além deste, pode avaliar-se o pH (obrigatório nas formulações passíveis de administração oral ou otológica) e a quantidade dispensada (deve ser $\pm 5\%$). Se o produto final estiver conforme, é embalado (segundo as especificações descritas na ficha de preparação) e rotulado. No rótulo deve constar: identificação do Hospital, SFH e Diretor Técnico do serviço; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração e posologia (se aplicável) destacadas a cor; data de preparação; prazo de validade atribuído (sublinhado a cor); condições de conservação; número de lote; precauções e cuidados; identificação do doente (se aplicável e destacado a cor) e o serviço requisitante (2,41).

Manipulados de uso externo são sinalizados com a indicação “*uso externo*” em fundo vermelho, de forma a minimizar erros na administração. Se aplicável, é colada uma etiqueta “*guardar no frio*”. As embalagens apresentam um pictograma, de modo a esclarecer quanto ao grau de toxicidade (verde para formulações de toxicidade reduzida; amarelo para as intermédias e vermelho para as elevadas). Manipulados que carecem de maiores cuidados no manuseamento são identificados com a respetiva sinalética de perigosidade. No final, o farmacêutico afeto à Farmacotecnia, valida todo processo de produção, incluindo: as matérias-primas usadas e a respetiva quantidade, os cálculos, os ensaios de verificação e o produto final propriamente dito. Por sua vez, o TSDT imputa a preparação e regista na ficha de preparação os movimentos SPR (saída de matéria-prima), EPR (entrada do manipulado em *stock*) e CM (consumo da preparação). Nos manipulados dispensados ao setor de Ambulatório não se realiza o CM, apenas são transferidos para o armazém do ambulatório (nº20) (41).

Enquanto estagiária acompanhei todo o circuito de preparação do medicamento manipulado (receção da prescrição/requisição, validação do produto final e a sua distribuição). Além disso preparei, com supervisão do TSDT, o xarope de Hidrato de Cloral a 10% (m/V), requisitado pela Neonatologia. Neste manipulado coleí o pictograma de toxicidade elevada e a etiqueta “guardar no frio”. Como era uma formulação de uso interno, utilizei água para injetáveis (caso contrário, poderia ser água purificada).

No meu estágio também presenciei o controlo microbiológico de manipulados, cuja periodicidade é mensal. Aleatoriamente, são enviadas para a empresa externa *Labfit* três amostras de manipulados (diferentes das enviadas no mês anterior). O relatório final é arquivado no sistema informático.

5.3. Reembalagem de Medicamentos

Os SFH do CHUCB realizam a reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), destinados à DIDDU e aos doentes em regime de ambulatório. Esta atividade possibilita que os SFH disponham do medicamento na dose prescrita e de forma individualizada, assegurando a sua identificação fácil e completa, em recipiente pronto a administrar, sem necessidade de manipulações (minimiza risco de contaminações) (2,13). Para tal, deve ser assegurada a correta rotulagem (DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote e prazo de validade) e acondicionamento da medicação reembalada. Esta deve ser embalada em recipientes adequados, que garantam estanquicidade, proteção mecânica e proteção a agentes ambientais (luz, ar), por forma a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica (42).

Os SFH dispõem de uma área reservada a esse fim (Sala de Reembalagem), dividida em três zonas: área de fracionamento e desblisteramento; área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos. Nesta sala efetua-se a reembalagem de medicamentos que tenham necessidade de fracionamento (os quais não são comercializados pela Indústria Farmacêutica) ou que sejam fornecidos pela Indústria em recipientes multidose (ex.: frascos) (2,42).

Para facilitar e acelerar o processo de reembalagem, a sala encontra-se equipada com uma máquina automatizada de reembalagem (*FDS*) e uma máquina semiautomática (*MSAR*) (42).

A *FDS* destina-se à reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas com substâncias não citotóxicas, não termolábeis e não fotossensíveis. Pode ser utilizada para medicamentos individualmente identificados pela Indústria, bem como para formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas quando a MSAR está inoperacional (42).

Por outro lado, a MSAR permite reembalar comprimidos fotossensíveis (inteiros ou fracionados), cápsulas de citotóxicos, comprimidos de citotóxicos (inteiros) e comprimidos fracionados (mesmo os não fotossensíveis). Nenhum dos aparelhos permite reembalar medicamentos termolábeis (42).

Todo o processo de reembalagem é desempenhado por o TSDT devidamente equipado (bata, touca, máscara e luvas). A área de trabalho e os equipamentos são limpos com uma compressa embebida em álcool a 70% e é averiguado se o medicamento se encontra em boas condições (ex.: sem deteriorações pela humidade, luz, choque mecânico) (2,42).

Os medicamentos acondicionados em blisteres são previamente desblisterados (se a quantidade o justificar recorre-se à máquina manual de desblisterar – *Sepha Press Out*[®]). Para o fracionamento utiliza-se um bisturi. Como o ato de desblisterar viola a embalagem original e altera as condições de conservação, a validade atribuída ao medicamento reembalado é de 6 meses, exceto se a validade original remanescente for inferior a esse período ou se o laboratório definir um prazo após abertura (ex.: frascos multidose). Nestas situações é atribuída a validade original (42).

Para evitar erros e contaminações cruzadas durante a reembalagem, é manipulado um medicamento de cada vez e do mesmo lote. No CHUCB, os medicamentos fracionados são identificados com um pictograma associado às cores do semáforo: vermelho para dosagens mais elevadas (2/3); amarelo para as intermédias (1/2) e verde para as mais baixas (1/4 e 1/3). Esta sinalética distingue melhor as frações, minimizando o risco de trocas (42).

No carregamento da *FDS* com o medicamento a reembalar é introduzido, no *software*, as seguintes informações: lote, validade e quantidade a introduzir. Cada cassete encontra-se previamente calibrada para um dado medicamento, dosagem e laboratório. O prazo de validade do medicamento reembalado é calculado automaticamente com base na data do último carregamento. Deste modo, o operador deve sempre registar a data de validade original (mesmo que seja igual à do último carregamento) (42).

Terminada a reembalagem, os medicamentos ficam em quarentena até à libertação do lote, que ocorre após a validação pelo farmacêutico. A validação tem em conta a folha de registo de reembalagem emitida informaticamente, sendo verificada a manga do medicamento reembalado, a validade do medicamento de origem e todos os elementos presentes no rótulo

(substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade). No impresso são anexas as cartonagens dos medicamentos e um exemplar da manga, como comprovação irrefutável dos enchimentos efetuados. Qualquer não conformidade é registada informaticamente, consistindo este num indicador de qualidade. Os impressos são arquivados na Sala de Reembalagem (42).

No decorrer do meu estágio, colaborei na reembalagem de um medicamento fotossensível, o Clonazepam, na MSAR. Para tal, os pratos foram desinfetados e a máquina ligada até atingir a temperatura de 200°C de forma a aquecer as prensas que selam o invólucro. Também efetuei a reembalagem do medicamento Carbidopa + Levodopa fracionado em metades (1/2) na *FDS*. Primeiramente, usei o bisturi para fracionar em metades e, de seguida carreguei a *FDS* com o medicamento a reembalar. No final, coleí nas mangas o pictograma correspondente à fração de meio (cor amarela).

5.4. Preparação de Água Purificada

No CHUCB, o Laboratório de Farmacotecnia dispõe de um purificador de água (*Micromeg*®) usado para produzir água purificada destinada à preparação de medicamentos manipulados de uso externo ou, caso seja necessário, para ser distribuída pelos serviços do Hospital (ex.: quando não existe *stock* disponível de água destilada 5000 mL). Por questões de segurança, na preparação de manipulados de uso interno opta-se por água para preparações de injetáveis, já comercializada e disponível em ampolas nos SFH (2,43).

A água purificada apresenta um prazo de utilização máximo de 24 horas, motivo pelo qual é obrigatório registar a data de início e de término da sua utilização. Preferencialmente, a água deve ser purificada no momento em que é necessária para minimizar o risco de contaminações microbiológicas (43).

Sempre que o purificador é utilizado deve ser preenchido um registo com a data, hora, serviço requisitante, tipo de purificador utilizado, volume extraído, verificação da bateria e da qualidade e rubrica do operador (43).

Anualmente, é realizado o controlo microbiológico por um laboratório externo, sendo os resultados do mesmo arquivados em pasta própria no setor de Farmacotecnia (43).

6. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica pretende orientar o papel da Farmácia Hospitalar como uma intervenção farmacêutica focada no doente e na melhor forma de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis (2,13,44).

Como o farmacêutico é o especialista do medicamento, a sua integração em equipas multidisciplinares é essencial na assistência direta ao doente. Deste modo, é assegurado o uso racional do medicamento e a otimização da terapêutica, minimizando assim os resultados negativos associados à medicação (2,13).

Neste âmbito, a Farmácia Clínica abrange inúmeras atividades (2,44), tais como:

- fomentar o uso do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB;
- controlar o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito;
- monitorizar a utilização de medicamentos (ex.: biotecnologia e antirretrovirais);
- acompanhar a nutrição artificial;
- integrar visitas/reuniões clínicas;
- monitorizar os níveis séricos de fármacos;
- farmacovigilância;
- monitorizar a adesão à terapêutica;
- colaborar na elaboração de *guidelines* e protocolos;
- fornecer informações de medicamentos a profissionais de saúde pela Intranet ou diretamente a doentes de ambulatório sob a forma de folhetos informativos;
- elaboração quadrimestral da *newsletter* dos SFH.

6.1. Acompanhamento das Visitas Clínicas

Os farmacêuticos afetos ao setor da Dose Unitária são os responsáveis pelas visitas semanais aos diferentes SC, em dias pré-definidos. Nestas visitas/reuniões clínicas, o farmacêutico integra a equipa clínica do CHUCB, constituída pelo Diretor do respetivo SC, médicos, enfermeiros, internos, assistentes sociais e, em alguns casos, fisioterapeutas e terapeutas da fala (ex.: Unidade de AVC). A finalidade destas reuniões/visitas é expor o historial clínico dos doentes e debater questões relacionadas com o diagnóstico e evolução, a terapêutica, o ambiente social e outros aspetos relevantes (44).

A intervenção do farmacêutico centra-se maioritariamente na avaliação do perfil farmacoterapêutico do doente, verificando se será o mais adequado à patologia em causa. Cabe também ao farmacêutico controlar o tempo de antibioterapia, analisar as justificações clínicas para antibióticos de reserva, sugerir alternativas terapêuticas a um dado medicamento e avaliar a possibilidade de transição da via injetável para a oral (44).

Com a pandemia pela COVID-19, alguns SC suspenderam esta atividade por um período de tempo.

No meu estágio curricular, acompanhei as visitas realizadas à Cirurgia 2, Medicina 1 e Unidade de AVC.

6.2. Farmacocinética Clínica

O objetivo da Farmacocinética Clínica centra-se na correta administração do medicamento e na sua individualização posológica, através do doseamento dos níveis séricos no organismo. Deste modo, visa-se obter a melhor eficácia terapêutica com o menor risco de efeitos adversos (ou seja, sem perigo de sub ou sobredosagem) (2,45).

Esta atividade é da competência dos farmacêuticos afetos ao setor de Dose Unitária, os quais monitorizam fármacos com índice terapêutico estreito ou com variabilidade no comportamento cinético (45). Destaca-se a classe farmacológica dos antibióticos, nomeadamente os monitorizados nos SFH do CHUCB (vancomicina, gentamicina e amicacina).

A colheita das amostras deve considerar o perfil farmacocinético do fármaco, para que o doseamento seja feito no tempo apropriado (concentração em vale, em pico, intermédia,

estado de equilíbrio estacionário) e forneça informações pertinentes (45). Para a vancomicina é preferível obter a concentração sérica em vale, ou seja, antes da administração de uma nova dose. Já para os aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina) depende do esquema posológico, mas preferencialmente a concentração em vale.

O pedido de monitorização sérica de antibióticos pode ser proposto pelo farmacêutico ou solicitado pelo médico prescriptor. O médico requisita ao serviço de Patologia Clínica o doseamento, informando a equipa de enfermagem do horário concreto da colheita das amostras. Posteriormente, o farmacêutico recorre a um programa informático, *Abottbase PK System*, para interpretar os resultados analíticos consoante critérios farmacocinéticos (volume de distribuição, *clearance* e tempo de meia-vida), farmacodinâmicos e clínicos (peso, idade, altura, creatinina, dose administrada, datas e horários da administração, concentração sérica do fármaco num dado momento). Toda esta informação é útil para estimar o novo regime posológico, a data e o horário da próxima colheita. Todos os dados são registados num impresso próprio e, no final, o médico é contactado (45).

No meu estágio, preenchi este impresso e colaborei na monitorização da vancomicina e da gentamicina, onde aprendi a calcular os parâmetros farmacocinéticos no sistema informático e a interpretar os regimes posológicos propostos, averiguando se estavam conforme os dados clínicos do doente. Com esta tarefa percebi a importância de ajustar o regime posológico a cada doente, de modo a manter as concentrações séricas dentro da janela terapêutica e inferiores aos limites considerados tóxicos.

6.3. Farmacovigilância

O conceito de Farmacovigilância abrange as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos e de outros problemas associados ao uso de medicamentos. Neste sentido, todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) e têm como obrigação notificar, com a maior brevidade, todas as RAM ou suspeitas de RAM graves/inesperadas relacionadas com o uso de medicamentos (2,44).

Atualmente, em Portugal o SNF é regulamentado pelo artigo 166.º do Decreto-Lei n.º 167/2006, de 30 de agosto (alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro) (46), e opera em cooperação com o INFARMED (entidade responsável pelo seu acompanhamento, coordenação e aplicação), as Unidades Regionais de Farmacovigilância e a Agência Europeia do Medicamento.

No CHUCB, após a deteção de uma RAM, o profissional de saúde notifica-a num impresso (Anexo 26) e reencaminha-a para a Unidade de Farmacovigilância local. Posteriormente, é enviada uma cópia para a CFT, encarregue da monitorização interna (44).

No meu estágio assisti à notificação de uma RAM por um médico para uma doente que tinha recebido, recentemente, a segunda dose da vacina Comirnaty (vacina da *Pfizer*) e manifestava sinais e sintomas de dispneia.

6.3.1. Farmacovigilância Ativa

O sistema de farmacovigilância predominante a nível internacional para detetar e quantificar as RAM é a notificação espontânea (farmacovigilância passiva). Contudo, apresenta algumas limitações no que diz respeito à subnotificação.

Neste âmbito, o CHUCB implementou a Farmacovigilância Ativa de alguns fármacos, que consiste na intervenção pró-ativa do farmacêutico junto do doente (ou do médico/enfermeiro responsáveis por este). O farmacêutico questiona sobre eventuais efeitos indesejados percebidos, de modo a alertar e a aconselhar medidas de saúde pública para reduzir a incidência de RAM.

Este sistema aplica-se a fármacos que não dispõem, ainda, de dados de segurança robustos (classificados como medicamentos sujeitos a monitorização adicional e identificados com um triângulo preto invertido), ou que tenham sido introduzidos recentemente no Guia Farmacoterapêutico do hospital. Anualmente, o CHUCB seleciona os medicamentos a monitorizar ativamente, onde cada setor dos SFH está encarregue de um conjunto de fármacos (44).

O setor de Dose Unitária exerce a farmacovigilância ativa da Nandrolona, Isavuconazol, Ceftazidima + Avibactam, Remdesivir, Tinzaparina Sódica e de novos medicamentos distribuídos por DIDDU.

No meu estágio, elaborei o impresso de farmacovigilância da Nandrolona e do Isavuconazol, o qual apresentava a descrição geral do medicamento (nome comercial, lote, posologia), identificação do doente, medicação concomitante e todos os efeitos adversos descritos no Resumos das Características do Medicamento (RCM). Além disso, auxiliei na criação de um documento *Excel* para registar as RAM detetadas durante o tratamento com Remdesivir. Este documento contemplava os dados do doente (nome, número do processo, idade, data de nascimento) e a data de início e final de tratamento.

7. Reconciliação Terapêutica

O CHUCB desenvolveu, em parceria com a *Glintt* (empresa de *software* para Logística Hospitalar), um projeto-piloto de Reconciliação Terapêutica – MedOn 2020 – que, recebe o apoio da Ordem dos Farmacêuticos (OF) e da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH). Contudo, ainda não se encontra em vigor (47).

Esta ferramenta informatizada baseia-se numa lista completa, atualizada e precisa de toda a medicação prescrita ao paciente, desde a sua admissão hospitalar até à alta e consulta. A finalidade é reduzir os erros de medicação quer no domicílio, quer na transição entre unidades de cuidados de saúde, bem como de promover uma comunicação/transmissão da informação mais eficaz entre profissionais de saúde, e de criar alertas para identificar medicamentos potencialmente inapropriados em populações especiais (ex.: idosos), segundo critérios definidos cientificamente (48). Enquanto estagiária desempenhei esta tarefa, recorrendo ao *SClínico* (acesso ao histórico clínico e medicamentoso do doente).

8. Informação de Medicamentos e registo de Intervenções Farmacêuticas

A informação de medicamentos constitui uma tarefa-base dos farmacêuticos hospitalares, cuja função é transmitir informação técnico-científica atualizada sobre medicamentos e realizar o aconselhamento personalizado, tanto ao doente como a outros profissionais de saúde (2).

O número crescente de novos fármacos levou a que os SFH implementassem uma unidade funcional estruturada para compilar informação objetiva, independente e em tempo útil sobre medicamentos e produtos farmacêuticos. Neste âmbito, distinguem-se dois tipos de informação: ativa e passiva (2).

A informação passiva refere-se à resposta do farmacêutico em relação às questões colocadas por um profissional de saúde ou doente. Os SFH do CHUCB registam todas as informações fornecidas numa base de dados (intervenções farmacêuticas), indicando o tipo de pergunta, a resposta e as fontes bibliográficas consultadas. Registam também o profissional de saúde requerente, o farmacêutico responsável e o tempo de demora de resposta.

No meu estágio curricular, presenciei a solicitação de informação por um enfermeiro, tendo efetuado a pesquisa bibliográfica e o registo na base de dados, sob supervisão farmacêutica (Anexo 27). O número de informações transmitidas e o tempo de resposta constituem um indicador de qualidade.

Por outro lado, a informação ativa consiste na que é elaborada por iniciativa dos SFH do CHUCB. Destacam-se os folhetos informativos entregues aos doentes em regime de ambulatório e os documentos disponibilizados na Intranet que podem ser consultados a qualquer instante pelos profissionais de saúde do hospital. Quadrimestralmente, é publicada a *newsletter* dos SFH (na Intranet e em papel), com o objetivo de difundir notícias e informações de segurança do medicamento a todos os profissionais de saúde do CHUCB.

Na minha passagem pelo setor de Ambulatório e de Farmacotecnia, colaborei na elaboração e revisão/atualização de alguns folhetos informativos, entre os quais: Artrite Reumatóide, Guselcumab, Azacitidina, Bortezomib e Bleomicina. Além disso, no âmbito do novo projeto a ser implementado pelo setor de Farmacotecnia – a Consulta Farmacêutica – elaborei um panfleto intitulado “Efeitos Secundários da Quimioterapia – Como atenuar?” (Anexo 28).

9. Ensaio Clínicos

O farmacêutico hospitalar, além das funções já referidas, coopera no circuito de medicamentos experimentais, ainda que em tempo parcial. As suas funções envolvem a participação nas reuniões de ensaio clínico, definir os procedimentos internos e gerir toda a medicação experimental, ao nível da receção, armazenamento, validação/dispensa e devolução (2,49).

Os SFH do CHUCB dispõem de um SEC, equipado com um suporte informático e onde ocorre o atendimento/dispensa da medicação aos participantes do estudo. O SEC contém um armário com fechadura (armário SEC.1), devidamente dividido e identificado por ensaio clínico, para armazenar os medicamentos experimentais não refrigerados. As condições de temperatura e humidade são criteriosamente controladas (através de uma sonda) e os valores registados diariamente. Qualquer desvio às condições estabelecidas é notificado aos responsáveis pelo ensaio, aguardando as suas instruções quanto às medidas a adotar (49).

No SEC também é armazenada a medicação devolvida pelos participantes (inclui as embalagens vazias) e a que aguarda recolha por parte do promotor para contabilização e posterior destruição (armário SEC.2); a documentação dos ensaios clínicos em curso ou encerrados (armário SEC.3 e SEC.4, respetivamente) e os medicamentos experimentais refrigerados (câmara frigorífica com fechadura) (49).

Após o término de um ensaio, o dossier final é selado e arquivado (armário SEC.4) por um período de 25 anos, para justificar os atos praticados (49).

O ensaio clínico é desenvolvido consoante a documentação e as especificações fornecidas pelo promotor. Uma das funções do farmacêutico afeto ao SEC é gerir procedimentos internos, sendo os mais relevantes o inventário da medicação de ensaio e o resumo do ensaio clínico. O resumo deve contemplar algumas das seguintes informações: nome e número do ensaio, número de centro de ensaio, promotor, investigador principal, tipo e objetivo do ensaio, duração do tratamento, fármaco em estudo, desenho do ensaio e procedimento para a receção, armazenamento, dispensa e devolução da medicação (49).

Na receção de medicamentos experimentais é comum a presença de um aparelho de monitorização contínua de temperatura (*data logger*), em que o farmacêutico verifica se ocorreu algum desvio de temperatura durante o transporte. Caso ocorra, este é reportado e a medicação colocada em quarentena (49).

Dependendo do desenho do protocolo, o farmacêutico pode dispensar a medicação ao próprio doente, ao enfermeiro, ao investigador ou a outro elemento a quem esta função seja delegada. A prescrição médica é emitida, informaticamente, com o número do *kit* que o farmacêutico deve dispensar para aquele doente. Em todos os casos, é obrigatória a prescrição médica em papel, datada e assinada pelo médico prescritor. No ato da dispensa, o farmacêutico deve prestar informação verbal e/ou escrita ao doente (sob a forma de autocolantes/folhetos informativos aprovados pelo promotor), com a finalidade de garantir o cumprimento do protocolo, segurança do participante e devolução da medicação na próxima dispensa (49). Este último aspeto é essencial para a avaliação e cálculo da *compliance* do participante.

10. Qualidade: indicadores e objetivos

Os SFH do CHUCB são certificados pela norma NP EN ISO 9001/2015 (3) devido ao sistema de gestão de qualidade implementado.

Deste modo, os SFH possuem inúmeros procedimentos operativos e internos (disponíveis na Intranet) que regem as atividades desenvolvidas em cada área, contribuindo para a sua melhoria contínua. Cada setor dispõe de objetivos e indicadores de qualidade específicos, periodicamente monitorizados. Adicionalmente, são promovidas auditorias regulares e direcionadas para áreas temáticas, possibilitando a otimização constante de cada atividade.

O Anexo 29 sistematiza de uma forma global os indicadores/objetivos de qualidade referentes a cada setor dos SFH.

11. Conclusão

No estágio curricular em Farmácia Hospitalar compilei e adquiri novos conhecimentos técnico-científicos e competências práticas em meio hospitalar. Este período foi fundamental para ter uma visão geral do funcionamento dos SFH e da importância da integração do farmacêutico na equipa multidisciplinar do CHUCB.

Os SFH do CHUCB dispõem de uma equipa de profissionais de saúde extremamente organizada, competente e dinâmica. Graças a ela, senti-me sempre integrada e pude desempenhar tarefas que possibilitaram desenvolver a minha autonomia e responsabilidade.

Concluído o estágio, considero que o mesmo constituiu um pilar essencial na minha formação académica e profissional, mas também a nível pessoal.

12. Referências bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 44 204/1962, de 2 de fevereiro - Regulamento geral da Farmácia Hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde. 2005.
3. Instituto Português da Qualidade. *NP EN ISO 9001:2015 - Sistemas de Gestão da Qualidade: Requisitos*. 2015.
4. Serviço Nacional de Saúde. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB). Disponível em: <https://farmacia.chcbeira.min-saude.pt/> (consultado a 2 de abril de 2021).
5. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo A: Processos de Suporte*. Ordem dos Farmacêuticos. 2020.
6. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.COMFT.01 - *Medicamentos disponíveis para uso no CHCB Introdução/Exclusão de medicamentos/outros produtos de saúde no Formulário Interno*. 4ª edição. 2017.
7. Despacho n.º1729/2017, de 23 de fevereiro. Diário da República.
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.COMFT.01 - *Guia Farmacoterapêutico do CHUCB*. 8ª edição. 2020.
9. Despacho n.º 9114/2002, de 15 de março. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.15 - *Autorização de Utilização Excecional de Medicamentos*. 2ª edição. 2019.
11. Associação Portuguesa das Empresas Químicas (APEQ). *Manual Hospitalar Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais*. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. 2017.
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.15 - *Gestão de Gases Medicinais*. 1ª edição. 2020.
13. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Boas Práticas em Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos. 1999.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.27 - *Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde*. 1ª edição. 2019.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.10 - *Conferência de medicamentos/outros produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos*. 3ª edição. 2020.
16. Jornal Oficial da União Europeia. REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2016/161 DA COMISSÃO, de 2 de outubro de 2015.
17. INFARMED. Circular informativa n.º 108/CD/100.20.200 - Implementação dos dispositivos de segurança nos medicamentos de uso humano. 2017.

18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08 - *Armazenamento e Distribuição – atividades desenvolvidas*. 5ª edição. 2020.
19. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.36 - *Normas e sinalética de segurança para medicamentos*. 1ª edição. 2019.
20. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.11 - *Controlo de stocks, validades e conservação dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos nos Serviços Clínicos*. 6ª edição. 2020.
21. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.11 - *Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos*. 2ª edição. 2020.
22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.28 - *Distribuição semi-automática (PYXIS™)*. 2ª edição. 2017.
23. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.29 - *Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde*. 2ª edição. 2019.
24. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. Diário da República.
25. Despacho n.º 13447-B/2015. Diário da República, 2ª série - n.º 228 de 20 de novembro de 2015.
26. DGS. Norma n.º 025/2017 - Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto. 2017.
27. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Esbriet. 2011.
28. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República. Série I-A de 22 de janeiro de 1993.
29. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.26- *Círculo de Estupefacientes e Psicotrópicos*. 4ª edição. 2019.
30. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
31. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.25- *Processo de Farmacotecnia*. 2ª edição. 2018.
32. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Vacina Comirnaty. 2020.
33. INFARMED. Resumo das características do medicamento. Vacina Astrazeneca. 2021.
34. INFARMED. Resumo das características do medicamento. APROKAM. 2012.
35. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Manual de Preparação de Citotóxicos*. Ordem dos Farmacêuticos. 2013.
36. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.02- *Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos*. 11ª edição. 2020.

37. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.03- *Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos*. 4ª edição. 2020.
38. Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril. Diário da República.
39. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República.
40. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1ª série-B.
41. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.12- *Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis*. 7ª edição. 2020.
42. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01- *Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos*. 7ª edição. 2020.
43. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.13- *Preparação de Água Purificada nos Serviços Farmacêuticos*. 5ª edição. 2020.
44. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.31 - *Farmacovigilância e Farmácia Clínica*. 2ª edição. 2019.
45. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.30 - *Processo de farmacocinética*. 1ª edição. 2019.
46. Decreto-Lei n.º 176 / 2006, de 30 de agosto. Legislação consolidada. Diário da República.
47. Inov Glintt. *Projeto MedOn*. Disponível em: <https://inovglintt.com/projetos/medon/> (consultado a 16 de abril de 2021).
48. NewsFarma. *Primeiros projetos lançados pela Glintt Inov chegam ao mercado em 2019*. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/noticias/7409-primeiros-projetos-lan%C3%A7ados-pela-glintt-inov-chegam-ao-mercado-em-2019.html> (consultado a 16 de abril de 2021);
49. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.33 - *Processo de ensaios clínicos*. 4ª edição. 2018.

Capítulo 3 – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária, dada a sua acessibilidade à população, constitui o primeiro contacto do utente com o sistema de saúde. Caracteriza-se pela prestação de cuidados de saúde diferenciados; dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde; e intervenções junto das comunidades através de projetos que as sensibilizem, que detetem patologias e que proporcionem o seu bem-estar (1,2).

O farmacêutico assume um papel crucial enquanto profissional responsável pelo aconselhamento e seguimento farmacoterapêutico, privilegiando o uso racional do medicamento pelos utentes (3).

O estágio curricular na área da Farmácia Comunitária complementa a formação teórica adquirida ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas. O presente relatório espelha as atividades desenvolvidas e acompanhadas ao longo do meu período de estágio (19 de abril a 9 de julho), o qual decorreu na Farmácia Grave em Castelo Branco, sob orientação da Dr.^a Rita Gil e da Dr.^a Ana Roxo.

2. Farmácia Grave

2.1. Localização e Caracterização

A Farmácia Grave localiza-se no centro da cidade de Castelo Branco, mais concretamente na Rua de Santo António, número 69. É a farmácia mais antiga da cidade, sendo fundada no ano de 1907.

Na área circundante situa-se o Jardim da Devesa, bancos (ex.: BPI, Millenium, Caixa Geral de Depósitos), cafés, restaurantes, consultórios/clínicas médicas, empresas, lojas de rua e organismos públicos (tribunal, câmara municipal, cine-teatro) e outras farmácias.

Graças à sua posição geográfica, a Farmácia Grave continua a receber um fluxo muito elevado e heterogéneo de utentes, dos quais fazem parte os funcionários das diversas instituições que se localizam na sua proximidade, bem como clientes estrangeiros que procuram, junto do farmacêutico, aconselhamento para determinadas situações. Além disso, recebe habitualmente os utentes provenientes dos consultórios médicos que vêm dispensar a medicação que necessitam.

2.2. Horário de Funcionamento

O horário de abertura da Farmácia Grave é às 08h30, de segunda a sábado, permanecendo aberta ininterruptamente até às 19h30, salvo feriados em que se encontra encerrada. Durante o meu estágio também presenciei o horário de verão (das 8h30 às 20h30). Os períodos de maior movimento correspondem perto da hora de almoço ou ao final do dia.

A Farmácia Grave fica de serviço permanente a cada 11 dias (corresponde ao número total de farmácias do município), sendo este realizado em regime de rotatividade com as restantes farmácias de Castelo Branco. Cada dia da semana é atribuído a uma farmácia, de forma a garantir o acesso à medicação fora do horário convencional.

2.3. Recursos Humanos

A equipa técnica da Farmácia Grave cumpre os requisitos definidos nos artigos 23^o e 24^o do Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto (4) (sujeitos a alteração pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, e Lei n.º16/2013, de 8 de fevereiro, respetivamente), sendo constituída, no total, por sete funcionários:

- Proprietária e farmacêutica: Dr.^a Maria João
- Diretora-Técnica: Dr.^a. Ana Roxo
- Farmacêuticas: Dr.^a Rita Gil e Dr.^a Sílvia Simões
- Técnica de Farmácia: Mariana Barata
- Auxiliar Técnica: Sara Martins
- Auxiliar de limpeza: Conceição

Todos os elementos encontram-se devidamente identificados com um cartão que contém o nome e o título profissional.

O atendimento dos utentes é uma atividade transversal a todos os elementos da equipa, apesar de serem atribuídas funções específicas a cada elemento de acordo com a sua categoria profissional e experiência (5). No meu estágio presenciei algumas modificações no mapa de responsabilidades do pessoal técnico da farmácia, devido à saída da Dr.^a Rita Gil e entrada da auxiliar técnica Sara Martins.

O seguinte organograma (Figura 1) esquematiza a versão mais atualizada das tarefas desempenhadas por cada membro da equipa.

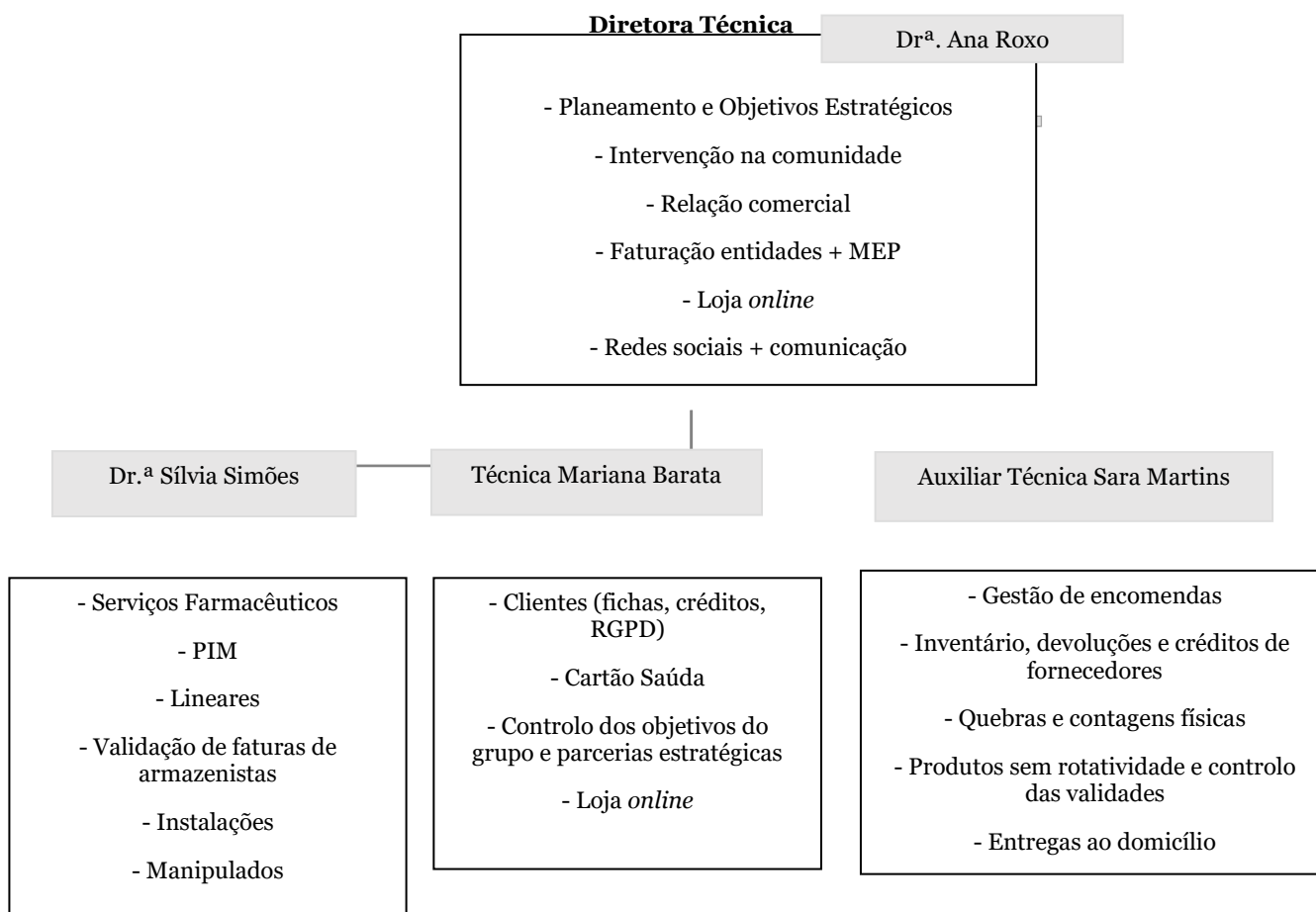


Figura 1 – Organização dos recursos humanos da Farmácia Grave.

MEP – Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos; PIM – Preparação Individualizada de Medicação; RGPD – Regulamento Geral de Proteção de Dados

Conforme o artigo 21^o do mesmo decreto (4), compete à Dr.^a Ana Roxo, enquanto diretora técnica, algumas das seguintes responsabilidades: liderar a equipa, promover o uso racional do medicamento, garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação, assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes em casos e força maior devidamente justificados, bem como a negociação com fornecedores. No entanto, a Dr.^a Ana pode ser coadjuvada por farmacêuticos, técnicos de farmácia e por pessoal devidamente habilitado.

No meu estágio, assisti também ao processo de compra de uma farmácia em Tomar, o qual envolveu uma articulação e gestão entre as duas farmácias, sobretudo nos produtos em *stock*. Neste contexto, o *Sifarma* passou a integrar uma nova funcionalidade – o *stock* remoto, o qual indica o *stock* de um produto na farmácia de Tomar.

2.4. Espaço Físico

2.4.1. Espaço Exterior

Exteriormente a farmácia cumpre os requisitos descritos no artigo 28º do Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto (4) e nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) (1), tendo inscrito na sua fachada o nome da farmácia e a “cruz verde” iluminada à noite (Figura 2).

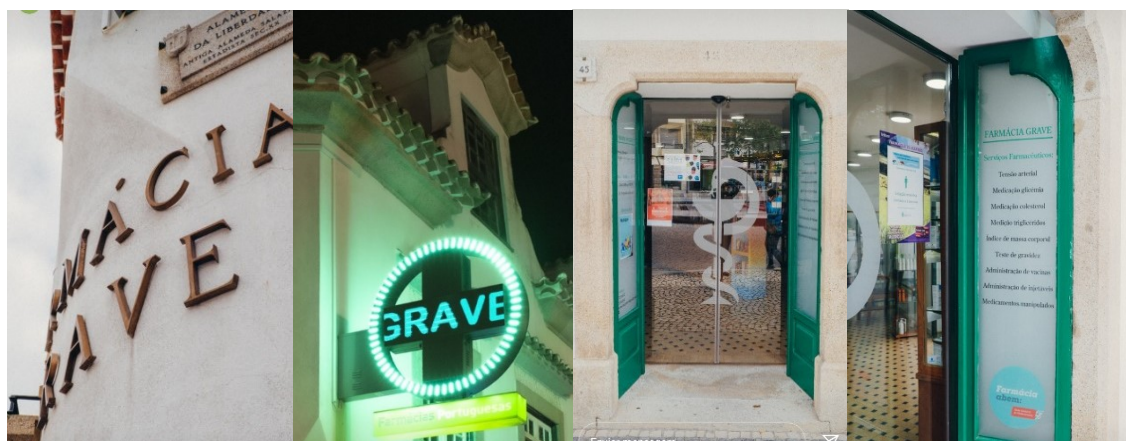


Figura 2- Espaço exterior da Farmácia Grave.

Apresenta os requisitos necessários que garantem a acessibilidade a todos os utentes à farmácia, quer sejam crianças, idosos ou portadores de deficiência, estando instalada ao nível da rua, sem qualquer tipo de obstáculos (ex.: escadas, desníveis). Dispõe de duas portas automáticas, ambas com o símbolo da profissão farmacêutica inscrito (taça com uma serpente enrolada) (2). No contexto da pandemia pela COVID-19, como forma de agilizar e garantir que são respeitadas todas as medidas definidas pela Direção Geral de Saúde (DGS), a farmácia estipulou a existência de uma porta de entrada e outra de saída (6).

Na porta de entrada está inscrito o horário de funcionamento, o nome da diretora técnica, os serviços farmacêuticos prestados, a adesão ao cartão “Abem” da Associação Dignidade e a existência de sistema de vigilância. Além disso, apresenta as escalas de turno das farmácias do município em regime de serviço permanente nessa semana com a respetiva localização e contacto. A porta de saída dispõe de um postigo e de uma campainha.

A Farmácia Grave dispõe de quatro montras profissionais com a identificação da farmácia e do ano da sua fundação (1907) (2). São remodeladas periodicamente e a elaboração de cada uma é da responsabilidade de entidades definidas, entre elas: a própria farmácia (Dr.^a

Sílvia Simões), o Jardim-Escola João de Deus e o Grupo *maisfarmácia* (o qual a farmácia integra). A Figura 3 esquematiza a distribuição das montras da Farmácia Grave.



Figura 3 - Distribuição das montras da Farmácia Grave por cada entidade responsável.

Em qualquer montra pode ser exposta informação alusiva a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou a outros produtos de saúde (ex.: cosméticos), assim como a temáticas variadas relacionadas com a época do ano ou uma data concreta (ex.: Dia da Mãe, verão).

2.4.2. Espaço Interior

O interior da Farmácia Grave é acolhedor, familiar e contempla material antigo relacionado com a profissão farmacêutica (Figura 4). Em local visível está indicado o nome da Diretora Técnica, bem como a existência de livro de reclamações, de sistema de vigilância (inscrito na porta de entrada) e de atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, idosos, grávidas e pessoas com crianças ao colo, como definido no artigo 3º do Decreto-Lei n.º58/2016, de 29 de agosto (2,7).



Figura 4 - Interior da Farmácia Grave.

Tal como o disposto no Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto (4) e no artigo 2º do anexo da Deliberação n.º1502/2014, de 30 de julho (8), a farmácia dispõe das seguintes divisões obrigatórias: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado. De igual modo, possui como áreas facultativas uma sala de espera, um escritório, uma zona de copa/vestiários e uma arrecadação.

Todas as áreas encontram-se devidamente ventiladas, bem iluminadas e com um sistema de controlo de temperatura e humidade (2).

No contexto da pandemia pela COVID-19, a farmácia redobrou a higienização para atender às questões de segurança exigidas e a zona de atendimento ficou limitada a um número máximo de três utentes de cada vez. Relativamente à área de atendimento ao público é composta por quatro balcões protegidos com um acrílico e equipados com desinfetante de mãos (6).

Os produtos sazonais, MNSRM, medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares e alguns produtos de saúde (higiene oral, higiene íntima, podologia, pernas cansadas, alimentação entérica, produtos para bebés, etc.) encontram-se expostos nos lineares atrás dos balcões. De referir que são organizados nas prateleiras por ordem decrescente de margem de lucro para a farmácia, exceto nas situações em que haja algum prazo de validade mais curto, sendo estes dispostos em primeiro lugar.

Adicionalmente, os produtos com elevada rotatividade (ex.: paracetamol) estão guardados em gavetas, tornando o atendimento mais eficiente. Os produtos de dermocosmética encontram-se em lineares e gôndolas de fácil acesso aos utentes e dispostos por marca (ex.:

Avène®, Uriage®, La Roche Posay®, CeraVe®, Nuxe® e Vichy®). Pelo contrário, os MSRM encontram-se no armazém, fora do alcance dos utentes.

A sala de espera, localizada próxima da zona de atendimento e dos gabinetes de atendimento personalizado, dispõe de uma gôndola com produtos fitofarmacêuticos e suplementos alimentares e de um espaço dedicado às crianças.

A farmácia apresenta dois gabinetes de atendimento personalizado (2), cada um com valências distintas. Um reservado para os testes rápidos de antigénio (TRAg) para o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV- 2); e outro (Figura 5) destinado à medição dos parâmetros bioquímicos (glicose, colesterol total, triglicéridos) e da pressão arterial, administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV).



Figura 5 – Gabinete destinado à medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial, administração de injetáveis e vacinas e de consultas.

Pontualmente, neste gabinete também são prestados outros serviços farmacêuticos, como consultas de Nutrição, Enfermagem, Podologia e, mais recentemente, as entrevistas da “Preparação Individualizada de Medicação” (PIM). Este espaço possui mesa e cadeiras, marquesa, contentor de resíduos e armários com produtos de dermocosmética.

Por sua vez, a área de armazenamento é comum à zona de receção de encomendas e, como tal, está equipada com secretária, computador, impressora, leitor ótico de código de barras e uma área de arquivo. Neste espaço são efetuados os pedidos de encomendas, a sua receção e validação e, ainda, a regularização de devoluções.

A área de armazenamento contempla duas salas distintas. Uma destinada à receção de encomendas, armazenamento de comprimidos, granulados, ampolas, xaropes, soluções/suspensões cutâneas, dispositivos médicos, material de penso e matérias-primas. Também está equipada com um frigorífico com um termo-higrómetro para a correta conservação de medicamentos termolábeis (insulinas, vacinas, injetáveis, alguns colírios, anéis vaginais), uma estante para dispor os produtos com prazo de validade a expirar dentro de seis meses e um armário para os excedentes (2).

A outra sala destina-se ao acondicionamento de medicamentos de uso vaginal e retal (ex.: supositórios), produtos auriculares e nasais (*sprays*, inaladores), colírios e pomadas oftálmicas, gotas orais, medicamentos injetáveis, produtos de higiene oral, produtos fitofarmacêuticos (chás, tisanas) e material para a medição da glicémia (tiras, lancetas).

Nas instalações da Farmácia Grave não há uma divisão exclusiva para a preparação de medicamentos manipulados, estando esta associada ao escritório (Figura 6).



Figura 6 - Laboratório da Farmácia Grave.

Todavia, existe uma bancada destinada a essa tarefa e provida de todos os equipamentos mínimos legalmente exigidos pela Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro (9). É igualmente nesta área que ocorre a preparação extemporânea de medicamentos (ex.: antibióticos de uso pediátrico) e do serviço PIM. Apresenta também um armário com fechadura para acondicionar os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), secretária e estante para arquivar a documentação da farmácia e a bibliografia obrigatória (últimas edições da Farmacopeia Portuguesa IX e do Prontuário Terapêutico) (1).

2.5. Sistema Informático (2)

A Farmácia Grave pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e, como tal, utiliza o *software* informático *Sifarma*, quer a versão clássica (*Sifarma 2000*) quer a mais recente (Módulo de Atendimento).

Ambas as versões permitem articular os diferentes pontos funcionais da farmácia, desde a gestão de *stocks* (encomendas, controlo de validades, inventário) até à faturação/receituário. Otimizam também o atendimento através da criação de fichas de utente e da consulta de informação científica sobre o produto (contraindicações/precauções, posologia, reações adversas, indicações terapêuticas, etc.).

Todavia, a versão mais atualizada apresenta outras vantagens, tais como: aceder ao histórico de consumo do utente, promovendo um atendimento mais personalizado; maior interatividade e ser mais prática. Além disso, no mesmo atendimento é possível dispensar várias receitas em nomes diferentes. Outro aspeto inovador é o passo de verificação (antes do término do atendimento) que constitui um sistema de segurança para a deteção de medicamentos falsificados, tendo por base a Diretiva de Medicamentos Falsificados (DMO). Quanto às desvantagens destaca-se o facto de o sistema ainda não estar completamente operacional, o que exige a utilização das duas versões no ato do atendimento.

No meu período de estágio pude assistir ao fecho da farmácia, onde se procede à realização de cópias de segurança para ressaltar a integridade dos dados em caso de avaria informática ou acidente.

2.6. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e de outros produtos de saúde, apesar de ser uma atividade não visível pelos utentes, é fundamental para a gestão eficiente de *stocks* (1). Para tal, aquando da realização das encomendas deve avaliar-se os padrões de compra e venda dos produtos, bem como a rotatividade e/ou sazonalidade dos mesmos. Desta forma é garantida a satisfação das necessidades dos utentes em tempo útil (10).

Nas primeiras semanas de estágio acompanhei todo este processo, desde a aquisição dos produtos até ao seu armazenamento. Esta tarefa permitiu-me familiarizar com a localização dos mesmos e associar o nome comercial ao princípio ativo, o que me foi útil para a fase de atendimento. Além disso, colaborei noutras atividades relacionadas com o

aprovisionamento e armazenamento, nomeadamente: conferência de produtos, marcação de preços, devoluções, controlo de validades, quebras, entre outras.

2.6.1. Critérios de seleção dos fornecedores e aquisição de produtos

Na Farmácia Grave, as atividades relacionadas com a seleção de fornecedores e a aquisição de produtos são da responsabilidade da Dr.^a Sílvia Simões, coadjuvada com a técnica de farmácia, Dr.^a Mariana.

O processo de aquisição pode ser efetuado de duas formas distintas: encomendas diretas ou encomendas a distribuidores grossistas. Este último subdivide-se em encomendas diárias, instantâneas ou por Via Verde.

As encomendas diretas são realizadas diretamente ao laboratório/fornecedor, por via telefónica ou *email*, pela Diretora Técnica (Dr.^a Ana Roxo). Ocorrem para medicamentos ou outros produtos de saúde (dermocosmética, produtos sazonais) com elevada rotatividade na farmácia, o que se traduz em vantagens financeiras (descontos e bonificações) caso se adquira um número elevado de unidades (geralmente prevê-se para um período de três meses). Porém, o prazo de entrega é superior em comparação com o dos distribuidores grossistas. Neste caso, para os produtos entrarem no *stock* é obrigatória a criação prévia de uma encomenda manual no sistema informático.

Por outro lado, a aquisição de produtos a distribuidores grossistas envolve a seleção dos fornecedores pela farmácia com base em determinados critérios, nos quais se destacam: preços praticados e facilidade de pagamento; custos associados; descontos e bonificações; catálogo de produtos; frequência de entregas; cumprimento dos horários das entregas; simplicidade nas devoluções; entre outros.

Como já referido anteriormente, uma subclasse das encomendas a grossistas (10) diz respeito às encomendas diárias. Baseiam-se na proposta gerada automaticamente pelo *Sifarma* tendo em conta as vendas diárias e o *stock* mínimo e máximo pré-estabelecidos para cada produto. Ao atingir o ponto de encomenda (quantidade abaixo do *stock* mínimo) o sistema propõe adquirir o número de unidades para perfazer o *stock* máximo. Cabe ao farmacêutico responsável (Dr.^a Sílvia Simões) ou à técnica de farmácia (Dr.^a Mariana) aprovar o pedido e enviá-lo eletronicamente ao fornecedor, considerando o histórico de vendas, rotatividade e sazonalidade do produto.

A Farmácia Grave colabora com três distribuidores grossistas (Alliance Healthcare© - o principal -, Plural© e Empifarma©), o que lhe permite minimizar a probabilidade de rutura

de *stock*, adquirir poucas quantidades e assegurar uma resposta mais rápida e eficiente ao utente. Cada distribuidor tem um horário pré-definido de entrega. A Alliance Healthcare© efetua duas entregas diárias (9h30 e 15h00) e a Plural© e Empifarma© apenas uma (16h00 e 12h30, respetivamente). De referir que a Empifarma© cobra portes de envio caso não seja alcançado o objetivo.

Outra subclasse das encomendas a grossistas engloba as encomendas instantâneas. São solicitadas no contexto de um atendimento quando a farmácia não tem o produto em *stock* no momento. Para isso, é criada a reserva do produto encomendado (faturada ou não faturada) na nova versão do *Sifarma* e é comunicado ao utente o dia e a hora prevista da sua chegada.

Por último, um mecanismo excecional e restrito de aquisição de medicamentos é a Via Verde (11). Pretende colmatar as falhas de medicamentos rateados e, conseqüentemente, melhorar o acesso a estes medicamentos críticos cuja autorização para exportação depende de uma notificação prévia ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Para efetuar o pedido é obrigatória a apresentação de uma receita médica válida, sendo o limite máximo de duas unidades por medicamento. A entrega é realizada pelos distribuidores grossistas num prazo máximo de 12 horas, com base no *stock* reservado para estas situações.

Em situações excecionais (ex.: produto indisponível nos fornecedores ou que não chega a tempo de suprir as necessidades do utente), o medicamento pode ser “emprestado” pela Farmácia Morgado Duarte (4,10). Num impresso próprio é registada a data e a designação do produto para se proceder à sua devolução no final de cada mês.

No meu estágio curricular contactei, por via telefónica, com os fornecedores, acompanhei a aprovação das encomendas diárias no *Sifarma 2000* e presenciei a realização de algumas encomendas por Via Verde. Além disso, efetuei encomendas instantâneas e assisti à encomenda de sensores de glicémia FreeStyle© para a Abbott©.

2.6.2. Receção e Conferência de Encomendas (10)

Na receção de encomendas os produtos vêm acondicionados em contentores de plástico, denominados de “banheiras”, juntamente com a respetiva fatura ou guia de remessa. O original é arquivado e enviado à contabilidade no final de cada mês. Cada “banheira” tem inscrito um código interno para facilitar a localização dos produtos.

A fatura/guia de remessa contém a identificação do fornecedor e da farmácia; respetivo número; data; designação do produto acompanhado do código nacional português (CNP); quantidade; preço de venda ao público (PVP), exceto para MNSRM; preço líquido; imposto de valor acrescentado (IVA); bonificações (se aplicável) e, por fim, o valor total faturado (sem e com IVA) e o número total de unidades. Os produtos em falta são mencionados com a devida justificação (produto esgotado, descontinuado ou rateado).

Na receção das encomendas é dada prioridade aos medicamentos termolábeis, cujo transporte ocorre em “banheiras” de cor distinta providas de acumuladores de frio. São imediatamente armazenados no frigorífico, em local específico, enquanto aguardam a conferência dos prazos de validade e do PVP. Igualmente são priorizadas as encomendas instantâneas (transportadas em “banheiras” distintas das encomendas diárias) para assegurar a disponibilidade do produto no sistema informático aquando da dispensa ao utente.

Na Farmácia Grave, a receção das encomendas está a cargo da Técnica de Farmácia e da Auxiliar técnica. No meu estágio curricular tido a oportunidade de realizar esta tarefa.

A receção propriamente dita é realizada no *Sifarma 2000*. Para tal, é selecionada a encomenda pretendida (se for uma encomenda direta primeiro é criada a “encomenda manual”) e inserido o número da fatura, respetivo valor, número de embalagens, data e hora de faturação. Posteriormente, procede-se à leitura ótica dos produtos e, em simultâneo, confirma-se se a quantidade rececionada e o PVP (se aplicável) coincidem com os indicados na fatura. É também avaliada a integridade das embalagens e se o prazo de validade do sistema informático está atualizado (10).

Caso haja uma alteração no PVP ou no preço de custo dos produtos relativamente aos que existem em *stock*, procede-se à sua atualização. Nos MSRMs, as embalagens com o preço díspar são sinalizadas para serem dispensadas em primeiro lugar.

Finalizada a receção das encomendas, os produtos entram automaticamente em *stock*. Nas benzodiazepinas e MEP é indicado o número de registo (10). Na Farmácia Grave, os produtos em falta na Alliance Healthcare© são transferidos para a Plural©.

Nas reservas não faturadas a utentes e em que não estão definidos valores de *stock* mínimo e máximo, é registado num impresso próprio a designação do produto, data de faturação e de devolução (10). Desta forma, é cumprido o prazo de devolução estabelecido para cada fornecedor (Alliance Healthcare© dez dias úteis, Plural© cinco e Empifarma© trinta).

2.6.3. Devoluções

As devoluções de medicamentos ou produtos de saúde ao fornecedor podem ser determinadas por diversas razões, entre as quais: retirada do produto do mercado exigida pelo INFARMED ou pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM); não conformidade no ato da receção (embalagens danificadas, produtos não encomendados, quantidade recebida diferente da encomendada, preço de faturação superior ao definido, troca de produtos, etc.); desistências de utentes; validades muito curtas, ou até mesmo produtos fora da validade.

O *Sifarma 2000* permite criar a nota de devolução, sendo obrigatório identificar o número da fatura original e o fornecedor. Também deve ser especificado o produto e a quantidade a devolver, o preço faturado e a justificação da devolução. Aquando da devolução, são impressos três exemplares, os quais são carimbados, datados e assinados pela Técnica de Farmácia ou pela auxiliar técnica. Duas cópias acompanham o produto a devolver e o triplicado fica arquivado na farmácia após ser assinado e datado pelo distribuidor no momento da recolha.

Os produtos que aguardam devolução ao fornecedor ou encaminhamento para destruição, devem estar segregados dos restantes e devidamente identificados (10).

O procedimento associado à regularização das devoluções pode ocorrer de três formas: troca por outro produto (guia de remessa); emissão de uma nota de crédito (devolução em crédito à farmácia do valor do produto) ou entrega do mesmo produto caso a devolução não seja aceite. Neste último caso tem de se feita a quebra de *stock* do produto no sistema informático, originado um prejuízo direto para a farmácia.

No decorrer do meu estágio presenciei todos os tipos de regularização das devoluções. Além disso, colaborei em todos os passos associados a uma quebra de *stock*, que implicava a emissão de três documentos: folha de quebra (emitida no *Sifarma 2000*), documento de “Auto-Destruição” (obrigatório ser assinado por três testemunhas) e a cópia do talão do contentor da VALORMED (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.; Anexo 30). Toda a documentação é arquivada para posterior envio à contabilidade.

2.6.4. Preços e margens legais de comercialização

Na embalagem dos MSRM é indicado o PVP, que segundo o artigo 9º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho (12), engloba o preço de venda ao armazenista (PVA), a margem de comercialização do distribuidor grossista e da farmácia, a taxa de comercialização do medicamento e o IVA. O PVP é fixado pelo conselho diretivo do INFARMED.

Contrariamente, os MNSRM e outros produtos de saúde estão sujeitos ao regime de preços livres e, como tal, a fatura apenas menciona o preço líquido. Cabe à farmácia atribuir o preço de custo consoante o IVA (6% ou 23%) e a margem de lucro estipulada.

Relativamente às margens máximas de comercialização dos MSRM (comparticipados ou não) e dos MNSRM participados, encontram-se definidas no artigo n.º12 da Portaria n.º195-C/2015 de 30 de junho (alterado pela Portaria n.º 262/2016, de 7 de outubro) (13). Estas dividem-se em categorias, em que quanto maior o PVP menor é a percentagem da margem para o distribuidor e para a farmácia.

2.6.5. Armazenamento

Após a receção e conferência das encomendas, os medicamentos e outros produtos de saúde são devidamente armazenados em locais adequados para uma correta conservação (10).

Na Farmácia Grave, como já mencionado no ponto 2.4.2. do presente relatório, o armazém engloba duas divisões, fisicamente separadas.

No armazém, os medicamentos e outros produtos de saúde estão organizados por forma farmacêutica (comprimidos/cápsulas, ampolas, injetáveis, etc.), ordem alfabética da Denominação Comum Internacional (DCI) para medicamentos genéricos e do nome comercial para medicamentos de marca e, ainda por ordem crescente de dosagem. É também cumprido o princípio FEFO (*First Expire, First Out*), de modo a dispensar em primeiro lugar os produtos com validade mais reduzida.

Para os medicamentos genéricos em comprimidos ou cápsulas, além dos aspetos referidos anteriormente, é ainda tida em consideração a margem de cada laboratório para a farmácia. Isto é, as embalagens dos laboratórios que pertencem ao grupo *maisfarmácia* estão dispostas na frente da prateleira.

Por sua vez, medicamentos e produtos de saúde termolábeis são acondicionados no frigorífico por ordem alfabética de DCI ou nome comercial, enquanto os MEP encontram-se num armário com fechadura localizado no laboratório da farmácia.

Os medicamentos ou produtos de saúde que expiram dentro de 6 meses encontram-se dispostos numa estante segregada das restantes (10).

Quanto aos MNSRM, estão organizados por categorias (veterinária, higiene íntima, tosse, alergias, entre outros) nos lineares atrás dos balcões de atendimento, enquanto a dermocosmética está exposta numa zona de livre acesso aos utentes por marcas.

2.6.5.1. Controlo de Temperatura e Humidade

De acordo com as BPF em Farmácia Comunitária (1), é essencial monitorizar regularmente a temperatura e humidade nas divisões que contêm medicamentos e outros produtos de saúde.

A temperatura do frigorífico deve situar-se entre os 2 e os 8 °C, com valores de humidade de 80 a 100%. Nas restantes áreas a temperatura deve estar compreendida entre os 15 e 25 °C e a humidade inferior a 60%.

A Farmácia Grave dispõe de dois termohigrómetros, um localizado na zona principal de armazenamento e outro no frigorífico. Semanalmente (segunda-feira), os dados são descarregados para o sistema informático HW4 e os gráficos obtidos analisados, de forma a detetar algum desvio relativamente aos intervalos estabelecidos. Em caso de não conformidade, procede-se à sua justificação. No final, os gráficos são impressos, assinados, carimbados, datados e arquivados. Anualmente (geralmente a meio do ano), os aparelhos são calibrados por um técnico do laboratório fornecedor.

2.6.5.2. Controlo de *stocks* e de prazos de validade

Todos os meses é emitida, a partir do *Sifarma 2000*, uma listagem com todos os medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade expira nos seis meses seguintes. Nela constam a designação do produto e respetivo CNP, quantidade em *stock* e validade registada no sistema informático. Posteriormente, confirma-se se os dados informáticos coincidem com os em *stock* físico.

No decorrer desta tarefa podem surgir várias situações:

- prazos de validade mais alargados dos produtos em *stock* em relação ao registado no sistema informático: necessário atualizar a validade na ficha do produto;
- prazos de validade diferentes em relação ao *stock* informático: registar o prazo mais curto;
- prazos de validade correspondem ao do *stock* informático e terminam dentro de seis meses: se forem medicamentos são segregados dos restantes (estante do armazém). Se se tratar de produtos de saúde são estabelecidas estratégias de escoamento (ex.: dispor em primeiro lugar numa prateleira da zona de atendimento). Porém, se a venda for improvável procede-se à sua devolução ao fornecedor.

No meu estágio curricular, auxiliei na conferência dos prazos de validade e presenciei a resolução das situações acima referidas. No seguimento desta tarefa, acompanhei alguns desfasamentos entre o *stock* informático e a contagem física dos produtos, para os quais foi efetuado o acerto de *stocks*. Este procedimento permite regularizar possíveis erros e garantir uma boa gestão de *stocks* pela farmácia.

2.7. Atendimento e dispensa de Medicamentos

2.7.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF) (3) refere o farmacêutico como um agente prestador de cuidados de saúde primários, e coloca o utente no centro do exercício da sua atividade.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve esclarecer o utente para o uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos (indicação terapêutica, modo de administração, posologia, forma farmacêutica e eventuais precauções especiais) e, ao mesmo tempo, promover o seu uso racional, salientando os benefícios e riscos inerentes à sua toma (14).

Para tal, o diálogo entre o farmacêutico e o utente deve ser claro, preciso, compreensível e adaptado ao nível sociocultural. Sempre que adequado, possível e disponível, deve ser prestada informação escrita (ex.: etiqueta de posologia na embalagem do medicamento) que

complemente a informação oral veiculada. Desta forma, é criada uma relação de empatia e confiança utente-farmacêutico, aumentando a probabilidade de adesão à terapêutica (14).

A população mais representativa na Farmácia Grave é a idosa, polimedicada e com múltiplas patologias. Como tal, o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes assume especial relevância, assim como a sensibilização para o uso correto dos medicamentos, para a monitorização de parâmetros físico-químicos e, essencialmente, o aconselhamento de medidas não farmacológicas.

Nas primeiras semanas de estágio, observei alguns atendimentos o que me familiarizou com o funcionamento do sistema informático e me permitiu perceber quais as atitudes a privilegiar na dispensa de medicamentos para fidelizar os utentes. Também me foi explicada a importância de manter o sigilo profissional e uma boa relação com a equipa de trabalho.

2.7.2. Dispensa de Medicamentos

As BPF em Farmácia Comunitária (1) definem a dispensa de medicamentos como “o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o uso correto (...)” (14).

No mesmo documento (14) é proposto o procedimento para a correta dispensa de medicamentos, cujos passos são os seguintes:

- receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
- avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação;
- intervenção para resolver eventuais problemas relacionados com medicamentos (PRM);
- entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
- informações clínicas (oral e escrita) para garantir que o utente compreende e retire o máximo benefício do tratamento;
- revisão do processo de uso da medicação;
- oferta de outros serviços farmacêuticos;
- documentação da atividade profissional.

Após duas semanas de estágio, comecei a realizar atendimentos sempre acompanhada e supervisionada por um farmacêutico, apesar de continuar a exercer as tarefas associadas à receção e conferência de encomendas. A fase de atendimento ao público foi a mais desafiante, não só pela responsabilidade que lhe está inerente, mas também pela diversidade de situações clínicas com as quais contactei. Perante estas situações, vi-me obrigada a desenvolver e a melhorar a minha capacidade de comunicação e a relembrar o conhecimento adquirido nos anos de faculdade.

No seguimento de um atendimento, detetei que a posologia prescrita não estava de acordo com a forma farmacêutica do medicamento. O medicamento era uma solução oral e a posologia referia-se à de uma formulação sólida (comprimidos). Perante esta situação, contactei o médico prescritor para esclarecer a posologia correta.

De igual modo, detetei um caso de duplicação terapêutica, no qual a utente tomava:

- Vipdomet 1000 + 12,5 mg (1-0-1)
- Gliclazida 30 mg (0-1-0)
- Forxiga 10 mg (1-0-0)
- Metformina 1000 mg

A utente referiu ainda que a metformina 1000 mg tinha sido prescrita por um médico diferente. Nesta situação, aconselhei-a a suspender a metformina até falar com o seu médico, uma vez que havia o risco de desenvolver uma hipoglicémia.

No decorrer do meu estágio, realizei algumas devoluções de medicamentos/produtos pelos utentes por vários motivos: substituição/suspensão do tratamento pelo médico prescritor; troca por outro produto; entre outros. Para tal, deveria avaliar-se o estado da embalagem e consultar, no sistema informático, a data de dispensa. Se fosse um MSRM, era obrigatória a apresentação da prescrição médica para anular a venda. O talão emitido era assinado pelo utente e arquivado na farmácia.

Outra atividade que desempenhei foi a entrega de medicamentos hospitalares a utentes seguidos no Hospital de Coimbra. O procedimento envolvia a declaração dos produtos na ficha do utente (seção “Histórico”) indicando a respetiva posologia e quantidade. No ato da dispensa, uma folha era entregue ao utente e a outra era assinada e datada pelo farmacêutico e pelo utente ou pessoa da sua confiança. No final, a folha era digitalizada e enviada por email ao Hospital, de forma a comprovar a entrega da medicação ao utente.

2.7.2.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Segundo o Estatuto do Medicamento (4), os MSRM são aqueles que reúnem uma das seguintes condições:

- constituam um risco para a saúde do utente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, mas sem vigilância médica;
- constituam um risco, direto ou indireto, para a saúde se usados 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 sejam indispensáveis de aprofundar;
- administração por via parentérica.

Com o Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro (15), a prescrição eletrónica desmaterializada adquiriu um carácter obrigatório em todo o Sistema Nacional de Saúde (SNS). Esta modalidade de prescrição visa evitar erros na dispensa e, conseqüentemente, aumentar a segurança; agilizar os processos de prescrição e de conferência de receituário e facilitar a comunicação entre profissionais de saúde de várias instituições (16).

Porém, até que seja possível a total desmaterialização da prescrição, coexistem dois tipos de receitas eletrónicas: as materializadas (REM) e as desmaterializadas (RED), também designadas Receitas sem Papel.

Excepcionalmente, a prescrição pode ser realizada por via manual, desde que o prescriptor especifique, no canto superior direito da receita, o motivo que deve satisfazer uma das situações (16):

- a) falência informática;
- b) inadaptação do prescriptor;
- c) prescrição no domicílio;
- d) máximo de 40 receitas por mês.

Independentemente do tipo de receita, a prescrição de medicamentos deve incluir obrigatoriamente a DCI da substância ativa, seguida da forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Porém, a prescrição pode ser realizada por nome

comercial do medicamento ou do titular de AIM, desde que cumpra uma das exceções contempladas no artigo 6º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (17):

- inexistência de medicamento genérico participado no mercado;
- justificação técnica do prescriptor quanto à não substituição do medicamento prescrito (devem estar assinaladas em local próprio da receita), nomeadamente:
 - a) margem/índice terapêutico estreito;
 - b) suspeita de intolerância ou reação adversa;
 - c) tratamentos com duração superior a 28 dias. Neste caso, o utente pode optar por outro medicamento similar ao prescrito, desde que seja de preço inferior.

No ato da dispensa, salvo as exceções previamente mencionadas, o farmacêutico deve informar o utente sobre “o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo” (18).

As receitas eletrónicas contemplam uma coluna relativa aos encargos para o utente, conforme o seu regime de comparticipação. Para tal, é indicado o PVP máximo que terá de pagar pelo medicamento mais acessível no mercado. Neste âmbito, as farmácias devem ter sempre disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos, devendo seleccionar o de PVP inferior ou igual ao apresentado no guia de tratamento (17,18).

Contudo, o utente pode optar por outro medicamento, sempre que tal lhe seja permitido. Na receita manual, o direito de escolha é comprovado pela assinatura do utente no verso da mesma. Por outro lado, na receita eletrónica é concretizado mediante o código de opção (18).

De salientar, que as farmácias devem cumprir a Deliberação n.º 021/CD/2011 do INFARMED (19), que estabelece o prazo máximo de 12 horas para a dispensa de determinado medicamento que não esteja disponível em *stock*.

Aquando da dispensa, o farmacêutico deve aconselhar o utente acerca da medicação, especialmente se for nova ou recente, alertando-o para possíveis efeitos secundários e para a importância de cumprir a terapêutica conforme a posologia e duração prescritas (14,18).

No meu estágio curricular, contactei com os três tipos de receitas e algumas receitas de seguradoras (cujo modelo é diferente), apesar das RED representarem a maioria.

Adicionalmente, presenciei situações de venda suspensa de medicamentos, que acontecem quando um utente não consegue obter atempadamente a receita para um medicamento estritamente necessário (ex.: anti-hipertensor, antidiabético). Nestes casos, o medicamento pode ser pago na totalidade ou apenas o valor não participado (se for um utente habitual). Mais tarde, procede-se à sua regularização, desde que se faça acompanhar da receita médica e do talão de venda.

Outra atividade que acompanhei e desempenhei no meu estágio foi o pedido de orçamento de medicamento(s) à Cáritas Interparoquial de Castelo Branco. Para tal, era preenchida a “folha de orçamento” (Anexo 31), sendo apenas permitido inserir uma unidade de cada medicamento do laboratório mais barato. No *email* a enviar deveria constar a “folha de orçamento” e a respetiva receita médica. Caso o pedido fosse aprovado, o utente ia dispensar a sua medicação à farmácia. No final de cada mês, era enviada à Cáritas a “folha de saída” (Anexo 32) para proceder ao pagamento do valor que participou.

2.7.2.1.1. Receita Manual

Como mencionado anteriormente, este modelo só é considerado em situações bem explícitas e previstas na legislação.

Na validação da prescrição (16), devem ser considerados vários elementos:

- número da receita;
- validade: 30 dias, contados a partir da data da sua emissão;
- número de medicamentos e embalagens prescritas (escritos em cardinal e por extenso): no máximo 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita (até 2 embalagens por medicamento). Exceto nos medicamentos comercializados em doses unitárias, onde podem ser prescritas 4 embalagens do mesmo medicamento;
- vinheta do médico prescriptor;
- vinheta do local de prescrição: nas unidades do SNS, a de cor verde destina-se a utentes abrangidos pelo regime especial de participação; a vinheta azul aos que pertencem a um regime geral. Para consultórios privados, o local deve estar identificado com o número, vinheta ou código;

- especialidade médica, se aplicável, contacto telefónico e endereço de correio eletrónico;
- justificação da utilização da receita manual;
- identificação do utente (nome, número SNS e, sempre que aplicável, número de beneficiário);
- entidade financeira responsável;
- regime especial de comparticipação (se aplicável): sigla “R” aplica-se a utentes pensionistas e “O” a outros regimes excepcionais, com menção do respetivo diploma legal;
- assinatura do prescriptor;
- logótipo dos 40 anos do SNS (20).

A receita não pode conter rasuras, caligrafias e canetas diferentes (ou escritas a lápis). Caso se detete alguma não conformidade, o médico prescriptor é contactado para corrigi-la a fim de evitar o risco de não comparticipação dos produtos prescritos (16).

Aquando da dispensa, no verso da receita são impressos informaticamente os códigos identificadores dos medicamentos, a quantidade fornecida, o preço, o encargo do utente, a comparticipação do Estado e a data. No final, a receita deve ser datada, carimbada e assinada pelo utente e pelo farmacêutico (18).

No decorrer do meu estágio, presenciei algumas limitações associadas a este tipo de prescrição, nomeadamente: dificuldade em descodificar a caligrafia do médico e a não especificação da dimensão/dosagem da embalagem do medicamento, situação na qual dispensei a embalagem de menor dimensão/dosagem.

2.7.2.1.2. Receita Eletrónica Materializada (REM)

O modelo das REM, regulamentado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro (21), é constituído por uma folha A4 dividida em duas seções: uma contém a prescrição propriamente dita, que permanece na farmácia (no verso da folha é impressa a informação da dispensa) e, a outra corresponde ao guia de tratamento, o qual acompanha o utente.

Dependendo da duração do tratamento, a validade das REM difere. Pode ser de 30 dias (REM não renovável) a 6 meses (REM renovável: até três vias consoante a duração do tratamento e a dimensão da embalagem) (16).

São aplicadas as mesmas regras da receita manual no número de medicamentos e de embalagens prescritos por receita, à exceção das embalagens unitárias. Nestes casos, se forem medicamentos destinados a tratamentos de curta duração podem ser prescritos, no máximo, 4 embalagens do mesmo medicamento, enquanto para os de longa duração podem ser até 12 (divididos pelas três vias) (16).

De igual modo, o processo de validação e autenticidade da prescrição é semelhante ao da receita manual, embora inclua a confirmação do tipo de receita, do Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou do código do medicamento em formato de dígitos e em código de barras (18).

2.7.2.1.3. Receita Eletrónica Desmaterializada (RED)

Atualmente, a maioria das prescrições são emitidas por via eletrónica. Na RED, o número da receita, código de dispensa e código de direito de opção são enviados por mensagem para o telemóvel do utente. Caso o utente prefira em papel, o guia de tratamento pode ser impresso ou consultado na Área do Cidadão do Portal do SNS ou na aplicação *MySNS* (18).

Cada linha de prescrição não pode ultrapassar duas embalagens para medicamentos destinados a tratamentos de curta duração (validade de 60 dias) e seis embalagens para os de longa duração (validade de 6 meses). Para medicamentos sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens ou doze (se for de longa duração). Excecionalmente, podem ser prescritas um número superior de embalagens, com validade de 12 meses, mediante fundamentação médica (ex.: posologia, doente crónico estabilizado, ausência prolongada do país, entre outras) (16).

Este modelo de prescrição apresenta inúmeras vantagens, entre as quais: prescrição de diferentes tipologias de medicamentos na mesma receita (ex.: MEP); dispensa parcial (em datas distintas e em farmácias diferentes); dispensa a impressão no verso da receita; e a possibilidade de, perante um erro na prescrição e após o contacto com o médico, o utente receber uma nova receita rapidamente (16).

2.7.2.2. Regimes de Participação

A maioria dos MSRM são comparticipados, isto é, uma parte ou a totalidade do seu custo é suportada pelo Estado (SNS) ou por outro subsistema específico. De acordo com o Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio (22) (alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de

outubro), a finalidade é assegurar a acessibilidade de toda a população à medicação. O mesmo decreto define ainda as condições de comparticipação de medicamentos existindo, para tal, dois regimes de comparticipação: geral e excecional (18).

O regime geral é aplicado automaticamente a qualquer cidadão com naturalidade ou nacionalidade portuguesa. O Estado paga uma percentagem do PVP do medicamento de acordo com quatro escalões, consoante a sua classificação farmacoterapêutica (18).

Em contrapartida, os beneficiários do regime excecional podem ser representados pela sigla “R” (pensionistas), juntamente com a vinheta verde no local de prescrição da receita manual, ou pela designação “O”, case se trate de grupos especiais de utentes ou de determinadas patologias (ex.: doença de Alzheimer, psoríase). Neste último caso, o diploma legal correspondente deve vir mencionado expressamente na receita (16).

No meu estágio curricular, contactei com vários organismos de comparticipação, sendo a maioria assegurada pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01) como em regimes excecionais, dos quais destaco os planos 48 (correspondente ao pensionista), 45 (referente a diplomas legais) e 13 (Caixa Geral de Depósitos). Além disso, também presenciei muitos utentes abrangidos pela Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro (alterada pela Portaria n.º 154/2018, de 28 de maio), devido à indústria de lanifícios que existiu na Covilhã. Nela é estabelecido um regime excecional de comparticipação (SNS-LA) para os pensionistas (ou futuros pensionistas) que tenham descontado até 1984 para o Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios.

Caso o utente seja beneficiário de um outro subsistema de saúde (CTT, Multicare, Medis, Sindicato Bancário do Sul e Ilhas, entre outros), no ato da dispensa, deve apresentar o cartão de beneficiário para efetivar a comparticipação. Todavia, em alguns subsistemas, aquando do término da dispensa, é obrigatória a assinatura do utente para que a farmácia seja reembolsada. Por outro lado, a comparticipação por seguradoras é de 100% e é feita num impresso próprio com normas estabelecidas, necessitando de ser datada e carimbada.

2.7.2.3. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas (descritas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (23), e no nº1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro; (24)) atuam diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC) e, conseqüentemente, podem causar tolerância ou até dependência física e/ou psíquica. Como tal, estão sujeitos a um controlo rigoroso e a legislação própria e a dispensa diferenciam-se da dos restantes medicamentos.

Na receita manual e na REM, a prescrição destes medicamentos tem de ser feita isoladamente (16).

Independentemente do tipo de prescrição (manual, REM ou RED), aquando da dispensa, é obrigatório registar no sistema informático os seguintes dados do utente e/ou do seu representante (18):

- nome;
- morada;
- data de nascimento;
- idade (obrigatório ser maior de 18 anos);
- número do cartão de identificação e respetiva data de validade.

No final é emitido um talão com todas as informações da dispensa (medicamento, número da prescrição, data de dispensa, dados do utente e/ou do adquirente). No caso das receitas manuais ou REM este talão é anexado à fotocópia das mesmas. Os documentos ficam arquivados na farmácia durante um período de três anos, ordenados por ordem de dispensa (18).

Mensalmente (até ao dia oito), são enviadas ao INFARMED a digitalização das receitas manuais e o registo de saídas dos MEP dispensados no mês anterior, a fim de existir um maior controlo destas substâncias. Por sua vez, o balanço de entradas e saídas de MEP e benzodiazepinas é enviado anualmente (18).

No decorrer do meu estágio, contactei com toda a documentação associada aos MEP e procedi à dispensa de alguns medicamentos desta classe, nomeadamente do Tapentadol e Buprenorfina.

2.7.2.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM): Automedicação

Com base nas BPF em Farmácia Comunitária (1), a automedicação corresponde à “instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente”. O Despacho n.º 17 690/2007, de 23 de julho (25), define-a como a “utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade”, as quais constam no anexo do mesmo documento.

Neste enquadramento, a intervenção farmacêutica assume um papel preponderante, já que podem advir vários problemas (ex.: mascarar/agravar outras patologias, interações medicamentosas) se o utente se automedicar sem o aconselhamento de um profissional de saúde qualificado (14). Por esta razão, na farmácia os MNSRM encontram-se expostos num local visível aos utentes, mas fora do seu alcance.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve sensibilizar o utente para as alternativas terapêuticas disponíveis, uso correto e racional (posologia e duração) e, caso se aplique, para medidas não farmacológicas. É também da sua responsabilidade avaliar os sintomas, doenças e/ou tratamentos concomitantes, bem como reencaminhar para o médico em casos mais graves ou se os sintomas persistirem (14).

Por sua vez, existem situações que requerem uma atenção redobrada e uma análise da relação risco-benefício mais restrita, nomeadamente em mulheres grávidas ou a amamentar, bebés, crianças, idosos, doentes polimedicados ou crónicos. Nestes casos, o farmacêutico deve avaliar cada um meticulosamente e reconhecer quais os passíveis de automedicação.

Os MNSRM não apresentam qualquer comparticipação por parte do Estado, concedendo autonomia à farmácia para estabelecer as suas próprias margens. Podem ser dispensados sem prescrição médica em farmácias ou em locais previamente autorizados pelo INFARMED.

Os MNSRM podem subdividir-se em MNSRM de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), onde embora a sua dispensa não envolva uma prescrição médica, está condicionada à intervenção do farmacêutico através da aplicação de protocolos de dispensa. Neste âmbito, a sua cedência ocorre exclusivamente em farmácias. O Anexo 33 descreve as substâncias ativas consideradas como MNSRM-EF (14,26).

No meu estágio, a dispensa de MNSRM revelou-se um dos maiores desafios com os quais me deparei, devido à comercialização de múltiplos produtos com indicações terapêuticas similares. Graças ao apoio da equipa da Farmácia Grave, no aconselhamento explicava ao utente a finalidade do medicamento e o seu modo de administração e, se aplicável, algumas medidas não farmacológicas importantes.

Na fase de atendimento denotei uma certa sazonalidade nas afeções e nas classes farmacoterapêutica dispensadas. No meu período inicial de estágio (abril), a maioria das queixas estavam associadas a tosse (seca e produtiva), já em maio predominaram os sintomas de origem alérgica (rinite e conjuntivite alérgicas). No geral, os MNSRM mais

solicitados pelos utentes são: anti-inflamatórios, analgésicos, antiácidos, anti-histamínicos e laxantes.

2.8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Conforme o artigo 33º do Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto (4) (alterado pelo Decreto-Lei n.º172/2012), além do aconselhamento e dispensa de medicamentos, a Farmácia Comunitária também pode ser ceder produtos cosméticos e de higiene corporal; suplementos alimentares e produtos de alimentação especial; medicamentos e produtos veterinários e homeopáticos; dispositivos médicos; produtos fitofarmacêuticos, entre outros. Aquando da sua aquisição, o farmacêutico é muitas vezes solicitado para prestar um aconselhamento mais extenso e rigoroso (14).

2.8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Entende-se por produto cosmético, segundo o artigo 2º do Decreto-Lei n.º189/2008, de 24 de setembro (27) (com posterior alteração pelo Decreto-Lei n.º113/2010, de 21 de outubro), “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir odores corporais.”

Na zona de atendimento ao público e em local acessível ao utente, a Farmácia Grave possui um *stock* variado de diferentes linhas de dermocosmética, cuja organização é por marcas e respetivas gamas. As marcas de maior destaque incluem: Avène®, La Roche-Posay®, Uriage®, Nuxe®, Vichy® e A-Derma®.

Na aquisição destes produtos o aconselhamento farmacêutico assume um papel fundamental para diferenciar entre situações passíveis de correção com um cosmético e casos mais graves que requeiram atenção médica. Para tal, é indispensável que o profissional de saúde esteja adequadamente informado e atualizado sobre cada gama.

Ao longo do meu estágio fui adquirindo um conhecimento mais detalhado das características de linha de dermocosmética. Para isso, foi crucial a disponibilidade da equipa técnica da farmácia, a consulta de *sites* das marcas e a participação em *webinars*. Desta forma, pude prestar um aconselhamento mais personalizado e de maior qualidade,

no qual questionava o utente acerca do seu tipo de pele (seca, oleosa, normal/mista ou sensível) e qual o objetivo que pretendia (hidratação; controlo de manchas, vermelhidão ou imperfeições; cuidado antirrugas, etc.). Ainda neste âmbito, informei o utente do modo de aplicação do produto, eventuais efeitos adversos, duração e outras condicionantes.

Constatei que a procura por produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene era desvalorizada pela maioria dos utentes devido às suas limitações financeiras, e dependia da sazonalidade, promoções ou campanhas publicitárias em vigor. Na tentativa de aumentar as vendas e o escoamento destes produtos, a farmácia divulgou campanhas promocionais nas suas redes sociais (*Facebook* e *Instagram*) e loja *online* e, ainda por SMS e *e-mail*. Destaco como os artigos mais solicitados, os protetores solares, o que coincide com a altura em que decorreu o estágio curricular.

2.8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

O Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho (28), considera géneros alimentícios para uma alimentação especial, os produtos alimentares que “devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente (...) e são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”.

Nestes produtos incluem-se os géneros alimentícios indicados para o controlo de peso e do trânsito intestinal, leites infantis, preparados para lactentes (papas infantis da Nutribén® e Nestlé®), espessantes (quando existem problemas de deglutição), entre outros.

Destinam-se a indivíduos que apresentem: perturbações nos processos de assimilação ou de metabolismo; qualquer condição fisiológica especial; lactentes (idade inferior a 1 ano) ou crianças pequenas saudáveis (idade compreendida entre 1 e 3 anos).

A Farmácia Grave apresenta um pequeno *stock*, constituído por leites para lactentes da marca NAN®, farinhas instantâneas da Nestlé® e da Nutribén® e alguns artigos dietéticos hipo ou hiperproteicos, hipo ou hipercalóricos das marcas Nestlé®, Resource® e Fresubin®. Caso o utente solicite uma gama mais específica, a farmácia satisfaz o seu pedido através de encomendas instantâneas.

2.8.2.1. Produtos dietéticos infantis

Relativamente aos leites infantis, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno durante os primeiros 6 meses de idade e o seu prolongamento o maior tempo possível. Neste âmbito, o farmacêutico assume um papel crucial, devendo aconselhar a mulher a consultar o médico antes de iniciar qualquer tipo de leite, seja como suplemento ou como substituto total do leite materno.

Além disso, todo o processo de comercialização, publicidade e rotulagem destes produtos está sujeito a uma legislação rigorosa (ex.: proibição de descontos/bónus), de forma a encorajar o aleitamento materno (29).

Os leites infantis podem ser classificados em duas categorias principais: fórmulas para lactentes e fórmulas de transição. As fórmulas para lactentes proporcionam uma nutrição completa do bebé desde o seu nascimento até à introdução de alimentação complementar adequada. Por sua vez, as fórmulas de transição estão indicadas como um complemento alimentar a partir dos 6 meses de idade. Adicionalmente, existem outros tipos de leites destinados a situações específicas (ex.: anticólicas, anti-regurgitação, anti-obstipante, hipoalergénico) (30).

2.8.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Entende-se por produtos fitoterapêuticos, os preparados a partir de plantas medicinais ou dos seus extratos, tendo uma utilidade terapêutica. Alguns exemplos presentes na Farmácia Grave incluem infusões/chás (Bekunis®, Fitos®) ou cápsulas (Arkopharma®) usados na prevenção e tratamento de variadas patologias, entre as quais: perturbações gastrointestinais, obstipação, diabetes, hipertensão, colesterol, entre outras.

A zona de atendimento tem disponível uma grande variedade de suplementos nutricionais em diferentes formas farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, pós ou líquidos), sendo uma categoria cada vez mais valorizada pelos utentes. Inclui desde suplementos à base de arando (indicados na prevenção e nos sintomas iniciais de infeções urinárias), de glucosamina (alívio da dor e inflamação das articulações), de vitamina C (Vitacê® para fortalecer o sistema imunitário), de crómio (reduzir os níveis de açúcar no sangue), até complexos multivitamínicos (Centrum®, Viterra®, Absorvit®).

Como não são considerados ‘medicamentos’, a sua regulamentação é da competência da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e não do INFARMED. Assim, os

nutracêuticos correspondem a géneros alimentícios destinados a complementar um regime alimentar normal, constituindo fontes concentradas de nutrientes (vitaminas, minerais), ou de outras substâncias. Permitem corrigir deficiências nutricionais, manter um aporte adequado de alguns nutrientes e facilitam funções específicas do organismo (31).

A farmácia apresenta ainda um pequeno *stock* de produtos indicados para a redução de peso (EasySlim®).

Aquando da dispensa, o farmacêutico deve informar o utente sobre possíveis riscos (ex.: interações com alimentos ou medicamentos, contraindicações) ou efeitos secundários associados à sua toma, bem como esclarecer qualquer dúvida e alertar para o facto de os suplementos não substituírem qualquer regime alimentar variado e equilibrado e estilo de vida saudável (14).

2.8.4. Medicamentos de uso veterinário

O Decreto-Lei n. °148/2008, de 29 de julho (32) (alterado pelo Decreto-Lei n. °314/2009, de 28 de outubro) , define medicamento veterinário como “toda a substância, ou a associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.

Estes medicamentos estão sob a competência da DGAV e, tal como os de uso humano, podem ser ou não sujeitos a receita médica, apesar de não terem um regime de comparticipação (33).

Dado que Castelo Branco é uma zona urbana, a maioria dos medicamentos veterinários dispensados destinam-se a animais domésticos e são sobretudo desparasitantes internos e externos de cães e gatos das marcas Ataxxa®, Frontline®, Seresto® e Scalibor. A farmácia tem também disponíveis antibióticos (Terramicina®, obrigatória a apresentação da receita médico-veterinária), gotas auriculares, contraceptivos, suplementos para as articulações e fortificantes.

Aquando da sua dispensa, o farmacêutico deve questionar o utente quanto ao peso e espécie do animal, dado que estes parâmetros influenciam a dose a administrar. De igual modo, deve referir o modo de administração (ex.: aplicar desparasitante externo em *spray* no sentido oposto ao que são feitas as festas ao animal) e aconselhar medidas de profilaxia e

higiene adequadas para maximizar a eficácia do tratamento (ex.: limpeza regular da coleira com um pano húmido; evitar banhos nas 48 horas antes e nas 48 horas depois da administração do desparasitante externo; misturar desparasitante interno na comida).

2.8.5. Dispositivos médicos

Atendendo ao Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho (34) (alterado pelo Regulamento de Dispositivos Médicos a partir de 26 de maio de 2021), um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação (...), cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- controlo da conceção.”

São classificados em função ao fim a que se destinam, ao risco inerente à conceção e fabrico, bem como à duração de utilização, invasibilidade e anatomia afetada pela sua utilização. Deste modo, consoante o seu risco, distinguem-se quatro grupos de dispositivos médicos: classe I (baixo risco); classe IIa e IIb (médio risco) e classe III (alto risco) (35).

A Farmácia Grave tem disponíveis alguns dispositivos médicos, tais como: fraldas para incontinência; sacos coletores de urina; frascos para colheita de urina, expetoração e fezes; meias de compressão; canadianas; algodão hidrófilo; luvas cirúrgicas; seringas e agulhas; ligaduras; compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas; material de penso; termómetros; medidores de tensão; canetas de insulina; preservativos masculinos; testes de gravidez e material para medição de glicémia.

Como em qualquer outro produto dispensado na farmácia, o farmacêutico deve orientar adequadamente o utente para o seu uso correto.

Dada a pandemia pela COVID-19, a venda de máscaras cirúrgicas e autofiltrantes PFF2 com eficiência mínima de filtração de 95% aumentou.

2.9. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia Grave

Conforme o regime jurídico das Farmácias Comunitárias, previsto no artigo 36º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (4) (alterado pelo Decreto-Lei n.º75/2016, de 8 de novembro) e na Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro (36) (alterada pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril), a farmácia pode prestar serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção de saúde e bem-estar aos utentes.

A Farmácia Grave disponibiliza a maioria dos serviços farmacêuticos referidos na legislação, nomeadamente:

- apoio domiciliário;
- administração de vacinas não incluídas no PNV;
- administração de medicamentos injetáveis;
- campanhas de informação;
- colaboração em programas de literacia em saúde;
- consultas de nutrição;
- PIM.

Além destes, determina parâmetros fisiológicos (pressão arterial) e bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos).

No contexto da pandemia pela COVID-19 e de forma a prevenir o seu contágio, alguns serviços farmacêuticos foram temporariamente suspensos (consultas de nutrição e podologia). Contudo, no meu período de estágio voltaram a estar disponíveis e, recentemente, foram introduzidos novos serviços, como as consultas de cessação tabágica e os TRAg.

2.9.1. Medição da Pressão Arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é definida, clinicamente, como a elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) para valores iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou a 90 mmHg, respetivamente. Esta definição é válida para indivíduos a partir dos 18 anos de idade, não sujeitos a tratamento farmacológico anti-hipertensor, sem qualquer patologia aguda concomitante e que não estejam grávidas (37).

Em Portugal, a prevalência de HTA é considerável (42%), estimando-se que 44% dos indivíduos sob terapêutica apresentam um controlo inadequado da doença (38).

Como tal, os serviços farmacêuticos disponibilizados na farmácia assumem um papel fundamental na consciencialização da população para esta problemática, a par da educação para a saúde, identificação de eventuais fatores de risco e gestão de comorbilidades previamente diagnosticadas associadas ao risco cardiovascular. Desta forma, é possível o acompanhamento regular do utente e o alcance dos resultados terapêuticos desejáveis.

Na Farmácia Grave, este serviço é gratuito e é dos mais procurados pela comunidade, seja para controlo e vigilância dos valores, seja pelo aparecimento súbito de sintomas alarmantes (ex.: dor de cabeça, tonturas, olho vermelho).

A medição da pressão arterial tem lugar na sala de espera, assegurando a privacidade do utente e um ambiente calmo (37). É utilizado um tensiómetro de braço automático, o qual indica a PAS, PAD e a frequência cardíaca/pulsação.

Aquando da realização da medição, pedia ao utente para repousar pelo menos cinco minutos. Durante este período, questionava-o sobre o seu historial clínico (comorbilidades, medicação, estilo de vida) e se nos 30 minutos antes tinha fumado, ingerido bebidas com cafeína ou realizado exercício físico. Durante a medição, alertei para se manter quieto, em silêncio e com os pés bem assentes no chão. No final, registava os valores num cartão, comparando-os com os de referência (Anexo 34) e, aconselhava algumas medidas adequadas (baixo consumo de sal, dormir bem, ingerir muita água, prática regular de exercício físico) (37).

Nos utentes com pressão arterial elevada e sem qualquer terapêutica anti hipertensora referenciava para o médico. Por outro lado, em situações pontuais com valores ligeiramente elevados (PAS até 140 mmHg e/ou PAD até 95 mmHg), solicitava ao utente determinações adicionais ao longo de um período e recomendava a toma de produtos fitoterapêuticos, como chás/infusões ou suplementos, como forma de prevenção.

2.9.2. Medição da Glicemia, Colesterol Total e Triglicéridos

Na Farmácia Grave, a realização de testes bioquímicos (glicemia, colesterol total e triglicéridos) ocorre no gabinete de atendimento personalizado.

Em 2018, a diabetes *mellitus* afetava cerca de 13,6% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, onde somente 7,7% dos indivíduos se encontrava

diagnosticado (38,39). Devido à sua prevalência, a determinação da glicemia é crucial para prevenir e detetar, precocemente, o desenvolvimento da doença e, assim evitar possíveis complicações graves (retinopatia diabética, falha renal, pé diabético). Nas situações de doença já diagnosticada, a autovigilância permite identificar hipo e hiperglicemias e avaliar o efeito da terapêutica instituída. De referir, que os valores de referência, em jejum, devem situar-se entre 70 e 100 mg/dL e, no período pós-prandial (2 horas após a refeição), abaixo de 140 mg/dL (Anexo 35) (40).

No doseamento da glicemia, o profissional de saúde deve, em primeiro lugar, questionar o utente quanto aos hábitos diários, medicação, historial de diabetes e se se encontrava em jejum. Posteriormente, deve desinfetar a zona sujeita a punção com álcool a 70% e, picar o dedo lateralmente. A gota de sangue é recolhida na tira-teste previamente inserida no glicómetro e os valores anotados num cartão. No final, o farmacêutico deve reforçar a importância da determinação regular da glicemia, da adoção de um estilo de vida saudável e do cumprimento rigoroso da terapêutica instituída.

O colesterol elevado afeta, em média, 68,5% dos portugueses, sendo uma das principais causas de aterosclerose. Quando associado a outros fatores de risco, como hipertensão arterial, hábitos tabágicos e obesidade, aumenta a predisposição para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (41,42). Daí a importância de monitorizar regularmente o perfil lipídico.

Na quantificação do colesterol total e triglicéridos é utilizado um dispositivo de leitura próprio, com tiras reativas específicas e descartáveis, sendo o procedimento idêntico ao descrito na medição da glicose. Preferencialmente, a medição deve ser de manhã, após um período de jejum, sendo um critério obrigatório no doseamento dos triglicéridos. Quanto aos valores recomendados de colesterol total e triglicéridos, devem ser inferiores a 190 mg/dL e 150 mg/dL, respetivamente (Anexo 36 e 37) (41). Perante os valores obtidos, o farmacêutico deve aconselhar algumas medidas preventivas, tais como: optar por uma dieta equilibrada e variada, pobre em gorduras; praticar atividade física regular; deixar de fumar; vigiar a pressão arterial e a glicemia.

No meu estágio curricular, tive a oportunidade de assistir à calibração do aparelho de medição do colesterol total e de triglicéridos. Para isso, adicionam-se algumas gotas da solução-controlo de cada parâmetro na tira-teste específica e, de seguida, compara-se se o resultado obtido está dentro do intervalo de referência. Em caso de não conformidade, o aparelho é enviado ao laboratório fornecedor.

2.9.3. Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis

Num dos gabinetes de atendimento personalizado da Farmácia Grave é realizada a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no PNV, desde que a prescrição médica seja válida. O local deve cumprir os requisitos constantes da Deliberação n.º139/CD/2010, de 21 de outubro (43) (atualizada pela Deliberação n.º145/CD/2010, de 4 de novembro) e, das BPF de Farmácia Comunitária (44), dispondo, para isso, de uma marquesa, armário com o material, contentores de recolha de resíduos (Grupo III e IV) e equipamento mínimo necessário ao tratamento de uma reação anafilática (ex.: adrenalina, oxigénio, máscaras faciais).

Este serviço apenas é desempenhado por farmacêuticos com formação obrigatória em administração de vacinas e de medicamentos injetáveis, reconhecida pela OF e formação em Suporte Básico de Vida ou equivalente (44).

Na prestação deste serviço é obrigatório registar no *Sifarma* os dados do utente (nome e data de nascimento), do medicamento injetável/vacina (nome comercial, lote, via e local de administração, data e hora da administração) e do farmacêutico, de forma a assegurar a sua rastreabilidade. Na vacina contra a gripe também deve constar o número de SNS do utente. Após a administração, o utente deve aguardar pelo menos 15 minutos para evitar o início de uma possível reação anafilática (44).

No meu estágio tive a oportunidade de presenciar todos os passos associados à administração de injetáveis, desde o consentimento do utente até à administração pelo profissional de saúde qualificado. Além disso, também acompanhei as pré-reservas para a vacina contra a gripe da época 2021/2022 (*Influvac Tetra*).

2.9.4. Testes de Gravidez

A Farmácia Grave realiza testes de gravidez, através da deteção da hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) na urina.

Apesar de não ter acompanhado a realização deste serviço, foi-me explicado todo o procedimento, o qual deve cumprir as instruções do fabricante. A recolha da amostra de urina deve ser, preferencialmente, de manhã num recipiente próprio, altura do dia em que a concentração da hormona é mais elevada.

2.9.5. Testes Rápido de Antigénio (TRAg) para o SARS-CoV-2

Os TRAg vieram reforçar tanto o papel do farmacêutico como parte integrante de uma equipa multidisciplinar como o da farmácia comunitária nos cuidados de saúde primários e na Saúde Pública (45).

A Farmácia Grave foi das primeiras farmácias de Castelo Branco a implementar e a divulgar os testes rápidos de diagnóstico *in vitro* para a deteção qualitativa de antígenos SARS-CoV-2, em amostras humanas de exsudado nasofaríngeo.

Tratam-se de testes imunocromatográficos, realizados por profissionais de saúde com formação e competência para a colheita da amostra, execução do teste e interpretação dos resultados (46). Auxiliam no diagnóstico da infeção e na prevenção da disseminação do vírus e, fornecem apenas um resultado preliminar. Isto é, um resultado negativo não exclui a possibilidade de infeção por SARS-CoV-2, não devendo ser usado exclusivamente para decisões de tratamento do indivíduo. Resultados negativos devem ser combinados com as observações clínicas, o historial do utente e dados epidemiológicos.

A Farmácia Grave dispõe de um gabinete de atendimento personalizado destinado a este fim, totalmente desinfetado e equipado com o material necessário (equipamento de proteção individual -EPI – ex.: luvas, bata, viseira, máscara FFP2, touca, protetor de sapatos; contentor para resíduos de risco biológico) (47).

A realização do serviço TRAg implica o agendamento prévio pelo utente e o preenchimento obrigatório da folha de consentimento informado (Anexo 38). O resultado do teste é comunicado ao utente, dentro de 30 minutos, por SMS ou *email* ou o levantamento do relatório na farmácia (Anexo 39). Na plataforma *SINAVELab* (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica) são registados os seguintes dados: número de SNS do utente, designação do teste, resultado, hora de colheita e de validação. Diariamente (no máximo até ao meio-dia do dia seguinte), a farmácia também deve notificar na plataforma do INSA (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge) o número total de testes realizados e o número de resultados positivos. Na Farmácia Grave a notificação no INSA é feita ao final do dia (48).

No meu estágio curricular, contactei com diferentes *kits* (marca Abbott© e SD Biosensor Inc©) (49,50), cujas características são descritas na tabela do Anexo 40. As instruções de utilização são semelhantes para ambos (Anexo 41). Tive a oportunidade de realizar estes testes na farmácia, sempre sob supervisão farmacêutica, e de testar alguns funcionários da empresa Celtejo, em Vila Velha de Ródão.

Com base na Portaria n.º 56/2021, de 12 de março (51), a Farmácia Grave disponibiliza ainda autotestes SARS-CoV-2 para utilização não profissional e destinados a amostras da área nasal anterior interna. Os autotestes podem ser também adquiridos em locais de venda de MNSRM autorizados.

2.9.5.1. Outros projetos

No decorrer do meu estágio em Farmácia Comunitária participei, durante 1 semana (de 3 a 7 de maio), num programa de testagem ao COVID-19 na Universidade da Beira Interior em articulação com a Cruz Vermelha Portuguesa (CVP), intitulado de “Programa de testagem CVP-Ensino Superior” (52).

O objetivo era testar todos os estudantes, docentes, investigadores e não docentes aquando do início das atividades letivas presenciais, de forma gratuita. O rastreio laboratorial teve início a 19 de abril e utilizou o dispositivo Panbio™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE (nasal) da marca Abbott (49).

Na sequência deste programa desempenhei várias funções/tarefas, tais como: confirmar se o consentimento estava corretamente preenchido e assinado; dispensar algumas gotas da amostra na respetiva cassete, ler o resultado e, por fim, imputar os dados do indivíduo para um documento Excel. A participação neste programa permitiu-me adquirir novas competências e assimilar conhecimentos já obtidos durante o meu estágio na Farmácia Grave.

2.9.6. Consultas

Além dos serviços farmacêuticos mencionados anteriormente, a Farmácia Grave disponibiliza outros serviços desempenhados por outros profissionais de saúde, como sejam Consultas de Nutrição e de Podologia. Deste modo, os utentes usufruem de um acompanhamento mais demorado, rigoroso e individualizado.

2.9.6.1. Consultas de Nutrição

As Consultas de Nutrição são da responsabilidade da nutricionista Rita Bispo. O número e o horário das consultas dependem da sua disponibilidade, sendo que, em média, são realizadas 2 a 3 consultas por mês.

Este serviço abrange um vasto leque de indivíduos, desde os que pretendem perder ou ganhar peso, até aos que apresentem um transtorno alimentar, doença crónica (diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares) ou alergia/intolerância alimentar.

Nestas consultas é realizada uma avaliação do estado nutricional de cada indivíduo, seguida de aconselhamento alimentar e da prescrição de um plano alimentar estruturado e personalizado. São também disponibilizados alguns documentos de apoio.

2.9.6.2. Consultas de Podologia

O serviço de Podologia é prestado pela enfermeira Filipa Romeiro com formação na área, consoante a sua disponibilidade. Estas consultas são aconselhadas numa variedade de situações, tais como:

- pé diabético;
- alterações cutâneas (calosidades, micoses, xerose cutânea, excesso de transpiração);
- alterações na unha (encravadas, micóticas);
- população geriátrica (apoio incorreto dos pés ou cansaço excessivo, alterações dérmicas, palmilhas corretivas ou compensatórias).

2.9.6.3. Consultas de Cessaçã Tabágica

Constituem uma intervenção de apoio intensivo com consultas programadas que se prolongam ao longo de várias sessões. São desempenhadas por um farmacêutico habilitado (Dr.^a Sílvia Simões).

Este serviço é referenciado sempre que um utente manifeste vontade de parar de fumar, já que dados recentes apontam que uma maior interação entre profissional de saúde-utente aumenta a probabilidade de sucesso da cessaçã tabágica. No entanto, no meu estágio não assisti a nenhuma intervenção nesta área, embora me tenha sido explicada toda a sua estrutura.

2.9.7. Serviço de Enfermagem

É prestado pela enfermeira Filipa Romeiro, no domicílio, quando a farmácia se encontra encerrada (feriados e domingos). Destina-se a situações de queimaduras, feridas e pensos.

2.9.8. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Sumariamente, a PIM consiste na utilização de caixas dispensadoras, seladas de forma estanque, para organizar formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, de acordo com a posologia prescrita (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar e ceia) e o dia da semana correspondente (53).

Este serviço é particularmente útil em utentes polimedicados (ex.: confundem os momentos da toma; regimes terapêuticos complexos; apresentem limitações físicas ou cognitivas), uma vez que os auxilia a gerir melhor a sua medicação e, ao mesmo tempo, é-lhes prestada informação escrita ou sobre a forma de pictogramas. Neste âmbito, promove-se o uso responsável do medicamento, bem como a sua efetividade e segurança e, conseqüentemente, é melhorada a adesão do utente à terapêutica. O cálculo da adesão à terapêutica engloba o número total de medicamentos dispensados e o total dos que foram desenvolvidos na PIM (53).

A implementação deste serviço na Farmácia Grave decorreu no final do meu estágio curricular, motivo pelo qual não acompanhei qualquer intervenção, apesar de me ter sido explicado todo o processo, desde a adesão do utente ao serviço até à recolha do dispositivo de dispensa da medicação.

O procedimento inicia-se com a recolha do consentimento informado (Anexo 42) e uma entrevista detalhada com o utente ou um familiar, no gabinete de atendimento personalizado. O objetivo é recolher os dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos (patologias, medicação atual, alergias/intolerâncias) do utente. Posteriormente, o farmacêutico analisa de forma crítica os dados para detetar eventuais duplicações terapêuticas, posologias/doses incorretas, interações *major*, entre outras (53).

A preparação da PIM decorre no laboratório da farmácia e segue as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados (53). É realizada às quintas-feiras pela técnica Dr.^a Mariana Barata e, validação final da Dr.^a Sílvia Simões.

A medicação excedente à preparação das caixas dispensadoras é armazenada separada dos restantes medicamentos. Cada PIM é identificada com o nome do utente, contacto da

farmácia, farmacêutico responsável e data de preparação, sendo-lhe atribuído um número de lote sequencial (iniciais do nome do utente/mês/ano/semana a que se destina). A documentação é arquivada na farmácia durante um ano.

Na Farmácia Grave, as PIMs são preparadas para uma semana, de forma a manter a estabilidade na caixa dispensadora durante o tempo previsto para a sua utilização (dado que é removido o acondicionamento primário). A sua entrega ocorre às sextas-feiras, na farmácia ou no domicílio. Aquando da primeira entrega, o farmacêutico deve demonstrar a correta utilização e conservação do sistema de dispensa da medicação.

2.9.9. Entrega de Medicamentos ao domicílio

Em contexto de pandemia, a Farmácia Grave aderiu ao serviço de entrega de medicamentos e produtos de saúde ao domicílio na zona de Castelo Branco, com a finalidade de assegurar a cobertura farmacêutica, sobretudo em localidades com farmácias encerradas (6).

Adicionalmente, e a título excecional, na vigência da pandemia foi desenvolvida uma parceria entre a farmácia comunitária e os CTT, a qual deve cumprir os seguintes critérios (6):

- transporte em viaturas destinadas para o efeito. Os medicamentos e produtos de saúde devem estar segregados dos restantes, por forma a evitar qualquer contaminação;
- tempo de transporte não deve exceder as 12 horas;
- transporte em acondicionamento adequado, garantindo uma boa conservação;
- transporte adequado e prioritário para medicamentos termolábeis;
- registo pela farmácia de todas as reclamações de utentes quanto ao estado de conservação ou erros na dispensa;
- arquivo de toda a documentação na farmácia.

O pedido de recolha deve ser efetuado no Portal CTT Expresso. No ato da recolha, o original e o duplicado do guia de encomenda são assinados pelo responsável da recolha e pela farmácia.

Na Farmácia Grave é obrigatório o preenchimento da “nota de encomenda” (Anexo 43), quer seja no seguimento de um atendimento na farmácia (quando o medicamento/produto

não se encontra em *stock*), ou no âmbito de um telefonema/mensagem enviada pelo utente. Simultaneamente, deve ser criada, no *Sifarma*, a ficha de utente (caso não exista), para que os produtos fiquem a crédito até serem pagos.

A preparação das encomendas é da função da auxiliar técnica Sara, sempre validada por um farmacêutico. No final, é regularizada a conta corrente do utente e toda a documentação é arquivada. É também registado num documento *Excel* os seguintes dados: data da encomenda e da entrega, nome do utente e contacto telefónico, custo e nome do responsável pela entrega. No decorrer do meu estágio auxiliei na preparação das encomendas, sempre sob supervisão farmacêutica.

2.9.10. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso (54). A especificidade do medicamento aconselha um sistema de recolha seguro e sustentável, evitando, por razões de Saúde Pública, que os resíduos de medicamentos não estejam acessíveis como qualquer outro resíduo urbano.

A Farmácia Grave tem disponível um contentor da VALORMED, localizado no corredor e fora do alcance dos utentes, para se depositarem os medicamentos fora de uso (não usam ou cuja validade expirou), as embalagens vazias e outros elementos (cartonagem, blisters, bisnagas, folheto informativo, frascos). Esta prática tem ganhado uma adesão cada vez maior.

Quando é atingida a capacidade máxima do contentor, é selado e impresso um talão, a partir do *Sifarma 2000*, onde constam os dados necessários à recolha por parte do distribuidor (n.º série do contentor, distribuidor, assinatura do farmacêutico e do responsável pela recolha), que os encaminham para as autoridades competentes. No meu estágio tive a possibilidade de realizar este procedimento. Além disso, procurei consciencializar os utentes para entregarem na farmácia os medicamentos fora de uso.

2.10. Preparação de Medicamentos

Entende-se por preparação de medicamentos todas as atividades de preparação, mistura, combinação/modificação ou reembalagem de substâncias ativas, medicamentos ou dispositivos de administração (55).

Os medicamentos manipulados correspondem a qualquer fórmula magistral (preparada de acordo com a prescrição médica) ou preparado oficial (conforme as indicações da farmacopeia ou de um formulário) (56).

Atualmente, a manipulação de medicamentos em farmácia de oficina, por farmacêuticos especializados na área, é uma prática cada vez menos frequente, devido à resposta da Indústria Farmacêutica face às necessidades dos utentes. Todavia, pode ser necessária quando não existe, no mercado, uma alternativa terapêutica similar que satisfaça os requisitos face a: princípio ativo ou a sua combinação, dose adaptada à indicação terapêutica e características metabólicas do indivíduo ou intolerância a um ou mais dos componentes da fórmula industrial.

Para isso, a farmácia deve cumprir as “Normas Gerais das Boas Práticas de Farmácia” e das “Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”, conforme publicadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (56). Neste âmbito, o laboratório da Farmácia Grave cumpre as condições de iluminação, higiene e segurança, bem como todo o equipamento mínimo legalmente exigido. Também possui toda a documentação relativa à preparação de manipulados (que deve ficar arquivada durante um período de 3 anos), incluindo as fichas de preparação, boletins de análise, folhas de cálculo de preço e fontes bibliográficas (Farmacopeia e Formulário Galénico Português – FGP) (55).

As matérias-primas são sempre acompanhadas do boletim de análise que comprova o cumprimento dos requisitos da Farmacopeia e, o qual deve ser arquivado na farmácia. Caso a matéria-prima seja para venda, o boletim segue com a mesma (55,56).

Periodicamente, os aparelhos de medida do laboratório devem ser controlados e calibrados para garantir a exatidão das medidas (55). No meu estágio, assisti a este controlo por um técnico.

Segundo o Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro (57), todos os medicamentos manipulados que constam no anexo, são passíveis de um regime de comparticipação de 30%, desde que dispensados através do respetivo código oficial.

A prescrição deve conter os seguintes elementos: princípio(s) ativo(s) e respetiva concentração, excipiente(s), quantidade, dosagem e forma farmacêutica. Na receita manual ou REM, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente e a validade é de 30 dias. Já na RED, a validade é de 60 dias (16).

No meu estágio curricular, auxiliei na preparação da pomada de enxofre, indicada para o tratamento da sarna.

A cada manipulado é atribuído um número de lote e preenchida a folha de preparação, com a rubrica dos intervenientes, de forma a permitir a reprodutibilidade de todas as operações. De forma a garantir a qualidade final do produto devem ser avaliados, no mínimo, os caracteres organoléticos (cor, odor, aspeto) e, adicionalmente, a quantidade de medicamento a dispensar (variação inferior a 5%) e a conformidade com a definição da monografia (55).

No final, é registado o movimento das matérias-primas usadas (Anexo 44) e calculado o PVP do manipulado tendo por base os elementos descritos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho (58). O PVP resulta da soma do custo dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem, multiplicados por 1,3, acrescido do IVA (6%). O cálculo dos honorários utiliza um valor fixo - fator (F) -, que é atualizado anualmente e divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE).

O rótulo do manipulado deve conter a designação do produto (validade, instruções de utilização – “uso externo” com fundo vermelho), nome do utente e da farmácia (56). Aquando da dispensa, o farmacêutico deve transmitir ao utente a posologia/modo de utilização, as condições de conservação e o prazo de validade.

No seguimento da pandemia e perante a dificuldade no acesso a produtos de base alcoólica para higienização das mãos devido a um crescente consumo destes produtos, a OMS recomendou a sua produção local. Para isso, as soluções de base alcoólica devem apresentar, pelo menos, 60-70% de teor de álcool e, sempre que possível, priorizarem o etanol como componente principal (6). Na Farmácia Grave a preparação da solução antisséptica de base alcoólica (SABA) passou a ser uma prática comum, cuja ficha de preparação (6) consta no Anexo 45.

2.10.1. Preparações Extemporâneas de Medicamentos

As preparações extemporâneas correspondem, maioritariamente, a formas farmacêuticas sólidas (pós) para suspensão oral (55). Apresentam uma baixa estabilidade e, por esse motivo, só são preparadas no ato da dispensa (reconstituição). A sua preparação ocorre no laboratório da farmácia. Alguns exemplos são antibióticos orais de uso pediátrico (Amoxicilina + Ácido Clavulânico).

No decorrer do estágio curricular, desempenhei esta atividade, sempre sob supervisão farmacêutica. O primeiro passo envolve a agitação do frasco para desagregar o pó e garantir uma melhor homogeneização, seguido da adição de água purificada, aos poucos, consoante as especificações do fornecedor (ex.: até ao traço de referência). No final, agitar até completa homogeneização. Após a reconstituição, o farmacêutico deve reforçar junto do utente a validade máxima de 14 dias, as condições de conservação e agitar sempre antes de utilizar para que a dose seja a correta.

2.11. Contabilidade e Gestão

Na farmácia comunitária a maioria dos medicamentos são comparticipados, mediante apresentação da prescrição médica, em que o utente paga somente o valor resultante da diferença entre o PVP total do medicamento e o valor comparticipado. Para que haja o reembolso do valor das comparticipações à farmácia pelas entidades responsáveis, o farmacêutico deve efetuar a faturação e o envio mensal do receituário (18). Este procedimento não se aplica para as RED, sendo toda a documentação enviada diretamente ao Centro de Conferência de Fatura (CCF) pelo *Sifarma*.

Antes do envio das receitas às respetivas entidades, o farmacêutico deve proceder à sua conferência. Para as receitas manuais e REM, onde o processo não é completamente informatizado, é essencial um cuidado redobrado na sua conferência, por forma a evitar o envio com erros às entidades e, assim, a sua devolução à farmácia e o não pagamento do valor da comparticipação. A cada receita processada pelo sistema informático é atribuído um organismo/plano de comparticipação, número de lote e número sequencial de receita.

Na conferência das receitas manuais é fundamental verificar: modelo da receita (inscrição do símbolo dos 40 anos de SNS), justificação da sua utilização, nome do utente e respetivo número de beneficiário, organismo, vinheta e assinatura do prescriptor, vinheta do local de prescrição (se aplicável) e data/validade. Adicionalmente, deve averiguar-se se a medicação

dispensada corresponde à prescrita, se cumpre as especificações legais (número de embalagens, dimensão) e se o organismo da comparticipação foi efetivamente bem concedido. O verso da receita deve estar devidamente datado, carimbado e assinado pelo utente e farmacêutico responsável (18).

Por sua vez, nas REM são conferidos os medicamentos dispensados, a assinatura do médico, do utente e do farmacêutico, a data de dispensa e o carimbo da farmácia. Caso seja detetada alguma não conformidade, a farmácia deve retificá-la junto do utente ou do médico prescriptor (18).

Nas receitas de ostomia e de retenção urinária é obrigatório a entidade ser o SNS e, caso se trate de receitas manuais, devem conter o carimbo do local de prescrição.

Finalizada a conferência, as receitas são divididas por organismo (ex.: 01, 48) em lotes de 30 receitas e por ordem crescente do número de lote atribuído pelo *Sifarma*. A cada lote completo é anexado o verbete de identificação de lote, que discrimina as receitas desse lote indicando para cada uma, o seu valor total, o valor da comparticipação e o valor pago pelo utente. A informação inscrita no verbete é comparada com o constante nas receitas, sendo este rubricado, carimbado e anexado às mesmas. Repete-se este procedimento para cada lote e para cada organismo.

Além do verbete de identificação de lote, são emitidos outros documentos que acompanham o receituário: a relação resumo dos lotes (contém o valor total de cada lote, o valor da comparticipação a ser reembolsada e o valor pago pelo utente) e a fatura mensal.

Para o receituário cuja entidade é o SNS, está definido o envio para o CCF até ao dia 5 de cada mês. A documentação a enviar deve conter as receitas agrupadas por lotes anexadas aos respetivos verbetes de identificação de lote, relação resumo dos lotes, fatura, guia de fatura, guia CTT e notas de crédito/débito (relativas às retificações das receitas).

Por outro lado, o envio do receituário suportado por outras entidades (ex.: EDP, Caixa Geral de Depósitos), é enviado até ao dia 10 do mês seguinte para a ANF, que reencaminha para as respetivas entidades. A documentação a enviar é idêntica à do SNS, adicionando-se os talões de complementaridade das RED devidamente assinados pelos utentes e anexados à cópia do cartão de beneficiário dessa entidade. Neste caso, o *Sifarma* sugere a fatura em quadruplicado, sendo que 3 vias são encaminhadas para ANF e uma para a contabilidade.

Mais tarde, as entidades enviam à farmácia a fatura global carimbada. As receitas que apresentem alguma não conformidade são devolvidas à farmácia discriminando os erros a corrigir. Caso estes sejam passíveis de retificar, as receitas são reenviadas no mês seguinte; caso contrário, a farmácia assume todo o prejuízo.

No meu estágio foi-me recomendado a visualização de alguns vídeos da ANF relacionados com esta temática para assimilar melhor todo o processo.

2.12. Projeto Saúde das Farmácias Portuguesas

A Farmácia Grave integra a rede das Farmácias Portuguesas e, como tal, é aderente do projeto Saúde (59), o qual compreende um cartão de pontos, uma revista mensal e um catálogo de rebate.

Este projeto é uma boa estratégia de *marketing* para fidelizar os utentes, uma vez que os pontos acumulados no cartão podem ser rebatidos quer em produtos do catálogo ou em vales a ser utilizados na farmácia. De ressaltar que somente os MNSRM e produtos de saúde são passíveis de acumulação de pontos, consoante o seu PVP.

Para aderir ao cartão Saúde (60), deve ser criada uma ficha do utente no *Sifarma* e, posteriormente, associar o cartão.

A Revista Saúde é publicada mensalmente e disponibiliza conteúdos no âmbito da saúde e bem-estar, numa perspetiva de promoção de saúde e qualidade de vida.

Durante o meu estágio curricular criei e/ou atualizei diversas fichas de utente e procedi ao rebate de pontos no cartão. Além disso, presenciei o envio de informação aos utentes (SMS e *email*) através da seção “Saúde” no módulo Atendimento do *Sifarma*.

2.13. Projetos e Formações desenvolvidas na Farmácia Grave

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve fornecer o melhor aconselhamento ao utente. Para isso, é fundamental que esteja constantemente atualizado em relação às alternativas de produtos de saúde e medicamentos existentes no mercado (61).

No âmbito da pandemia, as formações tiveram que se adaptar, tornando-se exclusivamente *online*. No decorrer do meu estágio curricular participei em diversas formações e auxiliei na realização de alguns projetos desenvolvidos na comunidade. Destaco a apresentação sobre a temática “Xerose Cutânea”, agendada para 17 de junho na Universidade Sénior de Castelo Branco.

A Tabela 1 sistematiza detalhadamente as atividades desenvolvidas no meu estágio curricular.

Tabela 1 – Atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio em Farmácia Comunitária.

Data e Duração	Atividade
19 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Abordagens na Desnutrição do Idoso e do Doente Oncológico” - Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão (EPGSG)
20 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Vacinação contra a COVID-19: mais factos, menos mitos” - EPGSG
22 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Testes rápidos COVID-19: Da evidência científica ao papel da farmácia” - EPGSG
26 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “COVID-19: Terapêuticas atuais e perspectivas futuras” - EPGSG
27 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Contraceção de Emergência: mitos e factos” - EPGSG
28 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Novos horizontes na terapia de cancro com medicamentos de patente expirada – Da mecanística à evidência clínica” - EPGSG
29 abril (1h30)	<i>Webinar</i> “Síndrome Pós-COVID-19: Quando as sequelas são um deaífo a longo prazo” - EPGSG
1-31 maio	Mês do Coração (promoção no <i>check</i> glicémia + colesterol)
2 maio	Formação “Sifarma: Módulo Atendimento” - EPGSG
3 maio (1h30)	Formação “René Furterer: Ritual solar”
4 maio (1h30)	<i>Webinar</i> “Primavera: Oportunidades para a farmácia em tempos de pandemia” – EPGSG
10 maio	Formação interna Ib-u-ron gel mentol®, Prolif® e Miodia® - bene farmacêutica
11 maio (1h30)	Formação “Klorane: Protetores solares sublimes”
12 maio (1h30)	Formação “Klorane: Cuidados de rosto hidratantes que despertam naturalmente a pele”
18 maio (1h30)	Formação “Avène: Cuidados de Proteção Solar”
20 maio (1h30)	Formação “Avène: Cuidados Anti-Idade, características e aconselhamento”
21 maio (9h20-18h)	Rastreio “Varizes: Insuficiência Venosa Crónica” – Eco-Doppler venoso dos membros inferiores
24 maio (1h30)	Formação “A-Derma: cuidar da pele frágil no Verão”
25 maio (1h30)	Formação “René Furterer: OKARA – Ritual protetor de cor”
26 maio (1h30)	Formação “Klorane: CAPILARES – couro cabeludo saudável, cabelo bonito”
27 maio (1h30)	Formação “René Furterer: Cuidados Capilares, muito mais do que champôs”
	<i>Webinar</i> “Smart <i>seeling</i> em farmácia” – PharmaEx-Academia Tecnifar

4 junho	Formação interna do novo produto da Silfarmaplus – Tutivita C®
21 - 29 junho	Campanha “Dê troco a quem precisa!” – Programa abem: COVID-19
16 junho (1h)	<i>Webinar</i> “A Dor de Cabeça do séc. XXI e por que tratá-la com Ibuprofeno + Cafeína Aspegic” - Sanofi
23 junho (10h-17h30)	Apresentação do produto Flabien® aos utentes por uma delegada
25 junho	Formação interna da gama do Bepanthene® - Bayer
29 junho (1h30)	<i>Webinar</i> “Campanha Saúde: Onde está o verão, está a sua farmácia”
30 junho (1h30)	<i>Webinar</i> “Farmácias: recomendação farmacêutica para o tratamento de feridas”
	<i>Webinar</i> “Carência de Ferro/Anemias”
	<i>Webinar</i> “Nutrição Infantil: o essencial sobre fórmulas infantis”
8 julho (14h-18h30)	Evento BebêVida: “Experiência ECOmy baby 4D”

A Farmácia Grave recorre às redes sociais (*Instagram, Facebook*) e, mais recentemente, à loja *online* para promover a literacia em saúde na comunidade através da divulgação de conteúdos pertinentes e atuais.

Outra tarefa que desempenhei no meu estágio foi o tratamento de dados pessoais de utentes utilizando a funcionalidade do RGPD (Regulamento Geral de Proteção de Dados) existente no *Sifarma 2000*. O objetivo era meramente para gestão administrativa (ex.: número de fichas de utente criadas, número de fichas sem qualquer contacto telefónico ou eletrónico) e de *marketing* (para envio de mensagens aos utentes, sempre respeitando o consentimento prévio). Este ficheiro é enviado mensalmente à Dr.^a Maria João.

3. Conclusão

A Farmácia Comunitária exerce um papel fundamental na aproximação do utente aos cuidados de saúde básicos. Torna possível o aconselhamento farmacêutico gratuito e de fácil acesso.

No decorrer do meu estágio curricular apercebi-me que a população portuguesa é predominantemente envelhecida, polimedicada e com baixa literacia em saúde. Deste modo, é urgente sensibilizar e educar a população na área da saúde. Para tal, a Farmácia Grave aposta em iniciativas na comunidade, seja para um público-alvo mais envelhecido seja nas escolas onde estão presentes as gerações futuras.

No estágio em Farmácia Comunitária adquiri e compilei conhecimentos lecionados ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Além disso, fui desafiada a aprender mais e a transmitir esse conhecimento de uma forma clara e adequada ao tipo de público-alvo.

O facto de ter contactado com diversas áreas da Farmácia Comunitária, desde a gestão ao atendimento, permitiu-me ter uma visão holística do seu funcionamento. Graças ao apoio da equipa da Farmácia Grave, cresci técnica e cientificamente, mas também a nível pessoal. Foram-me transmitidas as ferramentas essenciais para um caminho profissional de sucesso, tendo sempre como foco o utente.

4. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF)*. 3ª edição. 2009.
2. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos*. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2015.
3. Ordem dos Farmacêuticos. *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf (consultado a 7 de julho de 2021)
4. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República.
5. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma Geral sobre o Farmacêutico e Pessoal de Apoio*. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2015.
6. CEDIME. *Plano de Contigência COVID-19*. 2020.
7. Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de agosto. Legislação Consolidada. Diário da República.
8. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho. Diário da República.
9. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
10. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde*. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2015.
11. APIFARMA. *Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento*. 2015.
12. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Legislação Consolidada. Diário da República.
13. Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Legislação Consolidada. Diário da República.
14. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2018.
15. Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro. Diário da República.

16. INFARMED. *Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde*. 2014.
17. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Legislação Consolidada. Diário da República.
18. INFARMED. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*. 2019.
19. Deliberação n.º 021/CD/2011, de 27 de janeiro. INFARMED.
20. Despacho n.º 8809/2018, de 17 de setembro. Diário da República.
21. Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
22. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Legislação Consolidada. Diário da República.
23. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República.
24. Decreto Regulamentar n.º 61 / 94, de 12 de outubro. Legislação Consolidada. Diário da República.
25. Despacho n.º 17 690/2007, de 10 de agosto. Diário da República.
26. INFARMED. *Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa*. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci (consultado a 15 de maio de 2021)
27. Decreto-Lei n.º. 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República.
28. Decreto – Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Legislação Consolidada. Diário da República.
29. Decreto-Lei n.º 216 / 2008, de 11 de novembro. Legislação Consolidada. Diário da República.
30. Nestlé Bebê. *Leites Infantis e Leites de Crescimento*. Disponível em: <https://www.nestlebebe.pt/produtos-e-marcas/leites-infantis-e-de-crescimento#> (consultado a 20 de agosto de 2021).

31. DGAV. *Suplementos Alimentares*. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> (consultado a 23 de agosto de 2021)
32. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República.
33. DGAV. *Medicamentos Veterinários*. Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/> (consultado a 23 de agosto de 2021)
34. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED.
35. INFARMED. *Dispositivos médicos na farmácia*. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia (acedido a 15 de agosto de 2021)
36. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República.
37. DGS. Norma n.º 020/2011: *Hipertensão Arterial: definição e classificação*. 2011.
38. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Sabe como prevenir? - Doenças Cardiovasculares*. 2016.
39. ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia. *Recomendações de Bolso de 2019 da ESC para a Diabetes, Pré-Diabetes e Doenças Cardiovasculares*. 2019.
40. DGS. Norma n.º 002/2011: *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. 2011.
41. DGS. Norma n.º 019/2011: *Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto*. 2011.
42. ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia. *Recomendações de Bolso de 2019 da ESC- Recomendações para o tratamento De Dislipidemias: Modificação dos Lípidos para Redução do Risco* 2019.
43. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de outubro. INFARMED.
44. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma de Orientação Farmacêutica - Administração de Medicamentos Injetáveis*. 2009.
45. Circular Informativa Conjunta n.º 003/CD/100.20.200 - *Testes Laboratoriais para SARS-CoV-2: Testes Rápidos*. INFARMED. 2020.

46. DGS. Norma n.º 019/2020: *COVID-19 - Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2*. 2020.
47. Circular Informativa Conjunta n.º 004/CD/100.20.200 - *Diagnóstico COVID-19 - Testes de pesquisa de antígeno*. INFARMED. 2020.
48. Circular Informativa Conjunta n.º 006/CD/100.20.200 - *COVID-19: Operacionalização da utilização dos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - atualização*. INFARMED. 2020.
49. Abbott. *Ampliando a testagem - PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST DEVICE para deteção do antígeno da COVID-19*. 2020.
50. SD BIOSENSOR. *STANDARD Q COVID-19 Ag Test*. 2020.
51. Portaria n.º 56/2021, de 12 de março. Diário da República.
52. DGES. *Programa de testagem CVP-Ensino Superior*. Disponível em: <https://www.dges.gov.pt/pt/pagina/programa-de-testagem-cvp-ensino-superior> (acedido a 25 de julho de 2021)
53. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma geral de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)*. 2018.
54. VALORMED. *Quem somos?*. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (acedido a 3 de agosto de 2021)
55. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma específica sobre manipulação de medicamentos*. Boas práticas de Farmácia Comunitária. 2018.
56. Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. Diário da República.
57. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. Diário da República.
58. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República.
59. Farmácias Portuguesas. *Saúda*. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда> (acedido a 30 de agosto de 2021)
60. Farmácias Portuguesas. *Como funciona o cartão Saúda?*. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда/como-funciona> (acedido a 30 de agosto de 2021)
61. Ordem dos Farmacêuticos. *Norma específica sobre educação para a saúde*. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2018.

ANEXOS

Capítulo 1 – Papel do recetor GPER na proliferação e sobrevivência de uma linha celular de glioma humano

ANEXO 1 – Lista de material utilizado na componente de investigação

a) Reagentes

- Soro fetal bovino (SFB) a 10% (v/v) inativado pelo calor, Biochrom AG, número do catálogo: BCS0615
- 0,1% de gentamicina, Sigma-Aldrich
- *Dulbecco's Modified Eagle's Medium High Glucose* (DMEM- HG), Sigma-Aldrich
- Tripsina (0,5 g/L), Sigma-Aldrich
- *Phosphate Buffer Saline* (PBS) 1x, pH=7.4:
 - NaCl, Fisher, número do catálogo: S/3160/60
 - KCl, Chem-Lab, número do catálogo: CLOO. 1133. 1000
 - KH_2PO_4 , Honeywell, número do catálogo: 60220-1000
 - Na_2HPO_4 , Thermo, número do catálogo: BP332-1
- Corante azul de tripano, ACROS, número do catálogo: 189350250
- 0,04M Ácido clorídrico em isopropanol:
 - $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$, Fisher, número do catálogo: P/7500/17
 - HCl, Honeywell, número do catálogo: 30721-2500
- Solução de Krebs (com glucose):
 - CaCl_2 , Panreac, número do catálogo: 131232.1211
 - KCl, Chem-Lab, número do catálogo: CLOO.1133.1000
 - KH_2PO_4 , Honeywell, número do catálogo: 60220-1000
 - MgCl, Acros, número do catálogo: 223211000

- NaCl, Fisher, número do catálogo: S/3160/60
- NaHCO₃, LABCHEM, número do catálogo: 6081968-1000
- Na₂HPO₄, Thermo, número do catálogo: BP332-1
- C₆H₁₂O₆, Fisher
- Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5-difeniletrozólio (MTT), Sigma-Aldrich, número do catálogo: M2128
- 10% Dimetilsulfóxido (DMSO), Honeywell, número do catálogo: D5879

b) Compostos testados

- G1, Tocris Bioscience, Bristol, UK, número do catálogo: 3577/10
- E2, 17β-estradiol, Calbiochem, número do catálogo: 3301
- DHEA, Desidroepiandrosterona
- 7-oxo-DHEA
- Pregnenolona
- 7-oxo-Pregnenolona
- ICI 182,780, Fulvestrant
- G15, Calbiochem, Darmstadt, Germany, número do catálogo: 271703

c) Equipamentos

- Câmara de fluxo laminar vertical (CFLV), Classe II (Nuair, Plymouth, USA)
- Centrifugadora (Sigma 2-16 KL)
- Incubadora (Nuair, Plymouth, USA)
- Vórtex

- Balança
- Medidor de pH (Orion Star A211 pH meter, Thermo Fischer Scientific, Indonésia)
- Banho de água termostático (Grant Instruments, Cambridge, Inglaterra)
- Agitador magnético
- Microscópico ótico (Olympus, Shinjuku, Tokyo, Japão)
- Câmara de *Neubauer*
- Leitor de microplacas de ELISA (Bio-rad Laboratories: Hercules, CA, USA)
- Frascos de cultura
- Autoclave
- Sistema de purificação de água Milli-Q (*Millipore*, Milford, MA, USA)

ANEXO 2 – Esquema representativo das placas com os compostos a diferentes concentrações (1 a 1000 nM) a serem adicionados aos vários poços. Os poços preenchidos a laranja (efeito-moldura) e a branco não foram utilizados.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		G1 1					E2 1				controlo	
C		G1 10					E2 10					
D		G1 100					E2 100					
E		G1 1000					E2 1000					
F		DHEA 1					DHEA 100					
G		DHEA 10					DHEA 1000					
H												

Placa 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		oxo-DHEA 1					Preg 1				controlo	
C		oxo-DHEA 10					Preg 10					
D		oxo-DHEA 100					Preg 100					
E		oxo-DHEA 1000					Preg 1000					
F		oxo-Preg 1					oxo-Preg 100					
G		oxo-Preg 10					oxo-Preg 1000					
H												

Placa 2

ANEXO 3 – Esquema da disposição dos compostos na concentração 1000 nM a serem adicionados aos vários poços. O ICI foi adicionado 1 hora antes dos compostos a testar (exceto no poço do G1). Os poços preenchidos a laranja (efeito-moldura) e a branco não foram utilizados.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		G1 1000					E2 1000				controlo	
C												
D		DHEA 1000					Oxo-DHEA 1000					
E												
F		Preg 1000					Oxo-Preg 1000					
G												
H												

Placa 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		ICI + E2 1000					ICI + DHEA 1000				controlo	
C												
D		ICI + oxo DHEA 1000					ICI + Preg 1000					
E												
F		ICI + oxo Preg 1000					G1 + G15 1000					
G												
H												

Placa 2

ANEXO 4 – Esquema da disposição dos compostos na concentração 1000 nM a serem adicionados aos vários poços. O G15 foi adicionado 1 hora antes dos compostos a testar (exceto no poço do G1). Os poços preenchidos a laranja (efeito-moldura) e a branco não foram utilizados.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		G1 1000					E2 1000				controlo	
C												
D		DHEA 1000					Oxo-DHEA 1000					
E												
F		Preg 1000					Oxo-Preg 1000					
G												
H												

Placa 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		G15 + E2 1000					G15 + DHEA 1000				controlo	
C												
D		G15 + oxo DHEA 1000					G15 + Preg 1000					
E												
F		G15 + oxo Preg 1000					G1 + G15 1000					
G												
H												

Placa 2

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar


ANEXO 5 – Impresso de Inclusão/Exclusão de fármacos no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, a enviar à CFT

Substância(s) Ativa(s)		
Nome do medicamento		
Dosagem		
Forma farmacéutica		
Via de administração		
Apresentação		
Indicações Terapêuticas propostas		
As indicações constam do Resumo das Características do Medicamento	Sim	Observações:
	Não	
Critérios de prescrição	Uso geral	
	Uso conforme protocolo (em anexo)	
	Uso mediante justificação clínica	
Posologia e duração do Tratamento	Justificação para a sua introdução (referir qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, aspetos económicos, etc.):	
Custo unitário por dose e Administrada		
Previsão do número de tratamentos anuais		
Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação		
Referências bibliográficas que apresentem evidência científica que suportem a introdução:		
1) _____		
2) _____		
3) _____		
Indicador(es) de monitorização de utilização propostos (avaliação da eficácia e segurança):		

Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:		

Identificação do Serviço: _____ Data: __/__/__		
Solicitante: _____ Diretor de Serviço: _____		

ANEXO 6 – Impresso de Deliberação da CFT do CHUCB, publicada na Intranet



IMPRESSO
Informações/Deliberações da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Deliberação da CFT

Assunto: Introdução de Paliperidona
Relator: João Ribeiro

A Paliperidona é um novo fármaco antipsicótico que atua por um bloqueio seletivo dos efeitos das monoaminas, possuindo maior afinidade para os receptores 5HT₂, dopaminérgicos D₂, bloqueando também os receptores alfa 1 adrenérgicos. Não se liga aos receptores colinérgicos.

Possui indicação aprovada no tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos estabilizados com paliperidona ou risperidona. Pode ainda ser utilizada sem prévia estabilização com tratamento oral em determinados doentes adultos com esquizofrenia e que tenham desenvolvido resposta anterior à paliperidona ou risperidona oral, se os sintomas psicóticos forem ligeiros a moderados e caso seja necessário um tratamento com um injetável de longa duração.

A eficácia da paliperidona no tratamento agudo da esquizofrenia foi demonstrada em quatro ensaios de dupla ocultação (um de 9 semanas e três de 13 semanas), aleatorizados, controlados com placebo, de dose fixa e de curta duração em doentes adultos internados com recidivas agudas, tendo também ficado demonstrada a sua eficácia no tratamento de manutenção e prevenção da recidiva, através de um estudo de dupla ocultação controlado com placebo, de dose fixa e duração prolongada.

O Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do CHCB solicitou à CFT a introdução deste medicamento, na sua formulação injetável, no Guia Terapêutico da Instituição, argumentando a sua eficácia terapêutica nos sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, boa tolerabilidade e perfil de efeitos secundários mais favorável ao doente, em especial a menor incidência de efeitos extrapiramidais e prolactinémia na síndrome metabólica.

Página: 1 de 2

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Presidente

Dea. Rosa Ballesteros

Médicos

Dea. M^ª de Jesus Valente

Dr. Guilherme Pascoe

Farmacêuticos

Dea. Olígia Fonseca

Dea. Idalina Freixo

Dr. João Ribeiro

Costeira

Dea. Ana Moxão

Logística Hospitalar

Sandra Rodrigues

Olívia Luvamenco

Secretariado

Teresa Pais

chc@chcbeira.mini-caude.pt

A paliperidona injetável, Xepion[®], não sendo medicamento de uso exclusivo hospitalar, é atualmente participado pelo Serviço Nacional de Saúde a uma taxa de 90%, quando prescrito em regime ambulatorio e dispensado através de farmácias comunitárias.

Atendendo a estes fatos a CFT do CHCB deliberou que:

Paliperidona injetável, nas doses de 50, 75, 100 e 150 mg, passará a fazer parte do Guia Terapêutico do CHCB, sendo de prescrição obrigatória por Médico Psiquiatra, apenas para doentes em regime de internamento. O stock existente será centralizado nos Serviços Farmacêuticos, que procederão à sua dispensa individual mediante a respectiva prescrição.

Não está previsto o fornecimento via Hospital de Dia, Consulta Externa, ou Domiciliário.

Aprovado em reunião da CFT, em 17 de Julho de 2014

A Presidente da CFT
(Dea. Rosa Ballesteros)

ANEXO 7 – Impresso de AUE de uso obrigatório para o requerimento, a enviar ao INFARMED

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO			
IMPRESSO DE USO OBRIGATORIO PELOS REQUERENTES			
Benf. Senhor Presidente do Conselho de Administração do INFARMED Prezado, esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos ao abrigo do disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto solicita Autorização de Utilização Especial para o medicamento abaixo indicado ao abrigo do seguinte:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Por se tratar de um medicamento que não possui Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de solicita o V. Ex. se digno autorizar a sua utilização especial nas seguintes termos:			
Requerente:			
Marcada:			
Código postal:	Tel. S.F.:	Fax S.F.:	
V/ Nº de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacéutica:			
Dosagem:	Pertence ao E.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		
Quantidade:	Apresentação:		
Preço por unidade (€/IVA):	Estimativa/Despesa (€/IVA):		
Títular da A.U.M.:	País da A.U.M.:		
Fabricante:	País/Fabrica.:		
Libertador de lote ¹ :	País/Pla. de lote ¹ :		
Distribuidor do país de procedência:	País/ Procedência:		
Distribuidor em Portugal ¹ :	Atividade ¹ :		
Derivado do Plasma <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Vacina <input type="checkbox"/> Radiofármaco <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____. ¹			
<input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____ autorizada em ____/____/____ Justificação: _____ _____ _____			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinhetas):			

¹ Se aplicável

ANEXO 8 – Impresso de AUE, a enviar ao INFARMED, só em casos especiais, de “Justificação Clínica”

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL Alínea e) artigo 92.º JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA			
Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) - Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) - Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Nome do medicamento:			
Substância(s) / Activo(s):		Pertence ao E.H.U.N.L.: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	
Dosagem:		Apresentação:	
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA b) SUPRACTADA			
Está a decorrer, na Instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?		SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou rubrica):			

ANEXO 9 – Calendarização semanal das reposições de *stock* de medicamentos e produtos farmacêuticos, através da distribuição tradicional/clássica, nos SC do CHUCB

Segunda-feira	Bloco Operatório	
	Cirurgia 1	
	Medicina 1	
	Medicina 2/Pneumologia	
	Neonatologia	
	Ortopedia	
	Pediatria	
	UCI	
	Urgência Geral (termolábeis)	
Terça-feira	Consulta Externa	
	Especialidades Cirúrgicas	
	Especialidades Médicas	
	Exames Especiais	
	Unidade de Endoscopia	
	Cirurgia 1	
	Urgência Respiratória (COVID)	
	Gastroenterologia	
	Obstetrícia/Ginecologia	
	Psiquiatria	
	UCAD	
	Urgência Obstétrica	
	Unidade de Cirurgia Ambulatório	
	Hospital do Fundão	Medicina Interna
		Medicina Paliativa
Unidade de Hospitalização Domiciliária		
Quarta-feira	Anatomia Patológica	
	Fisiatria	
	HDI	
	Imagiologia	
	Imunohemoterapia	
	Medicina Reprodutiva	
	Patologia Clínica	
	UAVC	
	UCI	
	Urgência Respiratória	
	VMER	
	Quinta-feira	Bloco Operatório
Cirurgia 2		
Consulta Externa		
Especialidades Médicas		
Exames Especiais		
Gastroenterologia		
Medicina 1/Pneumologia		
Medicina 2		
Ortopedia		
Pediatria		
Psiquiatria		
Sexta-feira	Urgência Geral (termolábeis)	
	Consulta Externa	

	Especialidades Cirúrgicas	
	Obstetrícia/Ginecologia	
	Psiquiatria	
	UCAD	
	UCI	
	Urgência Obstétrica	
	Cirurgia 1	
	Urgência Respiratória (COVID)	
	Hospital do Fundão	Medicina Interna
		Medicina Paliativa
		Unidade de Hospitalização Domiciliária
		Consulta Externa
Raio-X		
Fisioterapia		

ANEXO 10 – Calendarização da periodicidade de reposição de *stock* nalguns SC do CHUCB (Hospital Pêro da Covilhã) por distribuição tradicional/clássica

		Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Urgência Geral	Sala de Triagem	X		X		X
	Injetáveis de grande/pequeno volume e desinfetantes	X			X	
Urgência Obstétrica	Injetáveis de grande/pequeno volume e desinfetantes		X			X

ANEXO 11 – Calendarização da reposição/troca de “carros” nos diferentes SC do CHUCB (Hospital Pêro da Covilhã)

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

ANEXO 12 – Calendarização da periodicidade de reposição do *Pxyis*TM nos SC do CHUCB que dispõem deste sistema semiautomático

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

ANEXO 13 – Distribuição dos diferentes módulos por farmacêutico afeto à dose unitária nos SFH do CHUCB.

Módulo I	Dr. Manuel Morgado	Cirurgia 2	
		UCI	
		Medicina 2	
		Especialidades Médicas	
		UCAD	
Módulo II	Dr.^a Idalina Freire	Medicina 1	
		Pneumologia	
		Cirurgia 1	
		Especialidades Cirúrgicas	
		Psiquiatria	
Módulo III	Dr.^a Andreia Gaspar	Obstetrícia	
		Ginecologia	
		Ortopedia	
		Gastroenterologia	
		Pediatria	
		UAVC	
		Hospital do Fundão	Medicina Interna
			Infeciologia
			Medicina Paliativa
			Unidade de Hospitalização Domiciliária

ANEXO 14 – Horário da DIDDU nos SFH do CHUCB.

SERVIÇOS		VALIDAÇÃO	
		2^a – 5^a Feira (11h)	6^a Feira (9h30)
Psiquiatria		10h55	9h25
Gastroenterologia			13h10
UCI		11h15	9h25
UAVC		13h45	13h30
Ortopedia		11h15	9h50
Pediatria		11h35	
Ginecologia			
Obstetrícia			
Cirurgia 1			
Cirurgia 2		11h55	10h30
Especialidades Cirúrgicas	Urologia Reumatologia Nefrologia Oftalmologia Estomatologia	12h15	11h10
	UCAD	12h30	11h40
Unidade COVID			
Especialidades Médicas	Cardiologia Neurologia	13h45	13h30
	Medicina 1		14h15
Medicina 2		14h40	14h40
Pneumologia			
Hospital do Fundão	Medicina Paliativa Unidade Hospitalização Domiciliária	12h50	12h
	Infeciologia Medicina Interna	13h15	12h30

ANEXO 15 – Lista das substâncias ativas dos medicamentos biológicos que estão sujeitos a regime excepcional de comparticipação (Anexo I da Portaria n.º48/2016, 22 de março – atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro).

Abatacept
Adalimumab
Anacinra
Baricitinib
Brodalumab
Certolizumab pegol
Etanercept
Guselcumab
Golimumab
Infiximab
Risancizumab
Tocilizumab
Tofacitinib
Ustekinumab

ANEXO 16 – Medicamentos dispensados, em regime de ambulatório, nos SFH do CHUCB

Patologias legisladas

Patologia	Legislação aplicada
Ictiose	Portaria n.º 36/2018, de 26 de janeiro
Hidradenite supurativa (hidrosadenite supurativa ou acne inversa)	Portaria n.º 38/2017, de 26 de janeiro
Insuficiência renal crónica	Despacho n.º 10/96, de 16 de maio Despacho n.º 9825/98, de 13 de maio (alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 7 de março Despacho n.º 22569/2008, de 22 de agosto Despacho n.º 29793/2008, de 11 de novembro Despacho n.º 5821/2011, de 25 de março

Insuficiência crónica e Transplantação renal	Portaria n.º 255/2018, de 7 de setembro
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10 de março (alterado pelo
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Despacho n.º 3069/2005, de 24 de janeiro)
Profilaxia da rejeição aguda do transplante renal alogénico	Despacho n.º 15827/2006, de 23 de junho Despacho n.º 19964/2008, de 15 de julho Despacho n.º 8598/2009, de 26 de março Despacho n.º 14122/2009, de 12 de junho Despacho n.º 19697/2009, de 21 de agosto Despacho n.º 5727/2010, de 23 de março Despacho n.º 5823/2011, de 25 de março Despacho n.º 772/2012, de 12 de janeiro Declaração de retificação n.º 347/2012, de 3 de fevereiro Despacho n.º 8345/2012, de 12 de junho
Infeção VIH	Despacho n.º 6716/2012, de 17 de abril
Esclerose Lateral Amiotrófica	Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março (alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16 de outubro)
Esclerose Múltipla	Portaria n.º 330/2016 de 20 de dezembro (alterado o Anexo I pela Portaria n.º 302/2018, de 26 de novembro)
Hepatite C	Portaria n.º 158/2014, de 13 de fevereiro (alterado o Anexo pela Portaria n.º 35/2018, de 12 de janeiro)
Fibrose Quística	Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho Despacho n.º 24/89, de 2 de fevereiro
Síndrome de Lennox-Gastaut	Despacho n.º 13622/99, de 26 de maio
Doença de Machado-Joseph	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20 de setembro
Acromegália	Portaria n.º 321/2017, de 25 de outubro (alterada pela Deliberação n.º 29/CD/2018, de 13 de março)
Hiperfenilalaninemia	Despacho n.º 1261/2014, de 14 de janeiro
Planeamento familiar	

Deficiência da Hormona do Crescimento na criança	Portaria n.º 117/2019, de 16 de abril
Síndrome de Turner	
Síndrome de Prader-Willi	
Perturbações do crescimento	
Terapêutica de substituição em adultos	Portaria n.º 351/2017, de 15 de novembro
Doença de Crohn	
Colite Ulcerosa	Portaria n.º 48/2016, 22 de março (atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro) Procedimento de Registo Mínimo
Artrite Reumatoide	
Espondilite Anquilosante	
Espondilartrite	
Artrite Psoriática	
Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular	
Psoríase em placas	

Patologias não legisladas, na qual a dispensa é efetuada nos SF do CHUCB

Hepatite B
Hipertensão Pulmonar
Osteoporose grave
Transplantados (hepáticos e de intestino)
Transplantação (novos imunossuppressores e antivíricos)
VIH/SIDA (outros anti-infecciosos)
Outros (xarope, papéis, AUE, colírios fortificados, medicamentos órfãos)

ANEXO 17 – Determinação da quantidade a dispensar do medicamento Risancizumab 75 mg/0,83 mL sol. inj. Seringa 0,83 mL SC

Dados:

Início do tratamento: 3/02/2021

Última dispensa: 2/03/2021

Posologia recomendada segundo o RCM:

	Quanto?	Quando?
1ª dose	150 mg (duas injeções de 75 mg)	Quando indicado pelo médico
2ª dose	150 mg (duas injeções de 75 mg)	4 semanas após a 1ª dose
Doses seguintes	150 mg (duas injeções de 75 mg)	A cada 12 semanas após a 2ª dose

Tendo em conta a tabela:

- 1ª dose: 3/02/2021
- 2ª dose: 3/03/2021
- Doses seguintes: ?

1 semana -----	7 dias
12 semanas-----	x x = 84 dias

Assim:

março: 31 dias – 3 (início) = 28 dias

abril: 30 dias

maio: 84 dias – (28 + 30) = 26 dias

Logo, a próxima administração será no dia 26/05/2021 e o doente terá que levantar a medicação (ou seja, 2 unidades) nos SFH no dia anterior.

ANEXO 18 – Seguimento Farmacoterapêutico realizado pelo setor de ambulatório nos SFH do CHUCB

Área e/ou Patologia	Fármaco
Dermatologia	Adalimumab Etanercept Risancizumab Secucinumab Ustecinumab Ixecixumab Clofazimina
Gastroenterologia	Adalimumab Infiximab
Reumatologia	Adalimumab Anacinra Baricitinib Certolizumab Etanercept Golimumab

	<p>Infiximab Secucinumab Tocilizumab (IV e SC) Tofacitinib Micofenolato de Mofetilo</p>
EM	<p>Interferão beta-1a Betaferon Cladribina Dimetil-fumarato Acetato de glatirâmero Fampridina Fingolimab Natalizumab Ocreotizumab Peg-interferão beta 1 Teriflunamida</p>
Hepatite B	<p>Adenofovir Entecavir Lamivudina Tenofovir</p>
Cardiologia	<p>Bosentano Evolocumab Sildenafil Macitentano</p>
Neurologia	<p>Etossiximida Riluzol Tetrabenazina Micofenolato de Mofetilo</p>
Hematologia	<p>Anagrelida Clorambucilo Danazol Dasatinib Lenalidomida Eculizumab Ibrutinib Imatinib (100 e 400 mg) Interferão alfa-2a Hidroxicarbamida Melfalano PEP-C Ponatinib Roniplostim Ruxolitinib Talidomida</p>
Oncologia	<p>Axitinib Capecitabina Fulvestrant Ocreotido Pabociclib Pazopanib Sorafenib Sunitinib Trifluridina – tipiracilo Vismodequilo</p>

Pneumologia	Afatinib Alectinib Benralizumab Cabozantinib Colistina 1 M.U.I inal Crizotinib Erlotinib Nirtedanib Osimentinib Pirferidona Sirolimus Viorrelbina
Urologia	Abiraterona Enzalutamida
Imunohemoterapia	Deferasirox
Hepatite C (VHC)	Glecaprevir + Pibrentasvir Ledispavir + Sofosbuvir Sofosbuvir + Velpatasvir
HIV/SIDA	Emcitabrina 200 mg + Tenofovir 245 mg Ritonavir 100 mg + Darunavir 800 mg
Tuberculose	

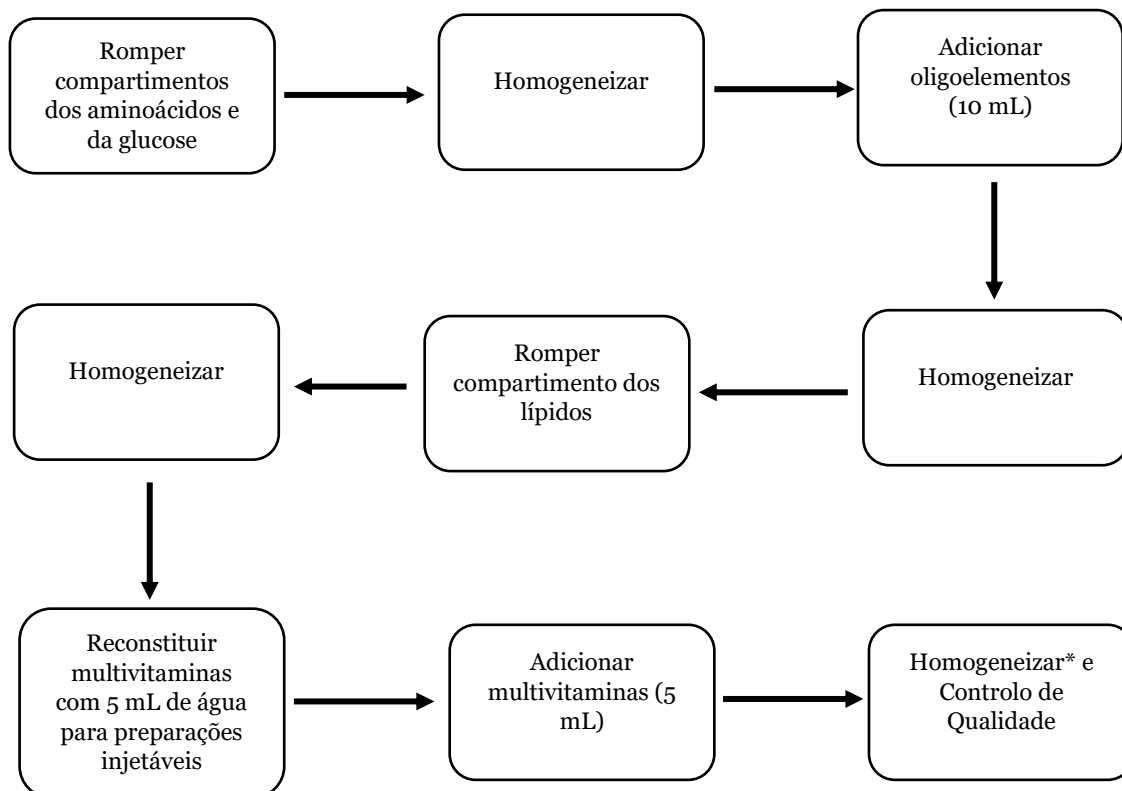
ANEXO 21 – Bolsas de NP disponíveis para prescrição no CHUCB

Nome Comercial	Composição	Volume (mL)	Veia de administração	Aporte calórico (Kcal)	Estabilidade
Nutriflex© Lipid Peri	A.A 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250	Periférica ou Central	955	7 dias a 2-8°C + 48h à temperatura ambiente
SmofKabiven© Central	A.A 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477	Central	1600	6 dias a 2-8°C + 24h à temperatura ambiente
SmofKabiven© Central	A.A 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970	Central	2200	6 dias a 2-8°C + 24h à temperatura ambiente

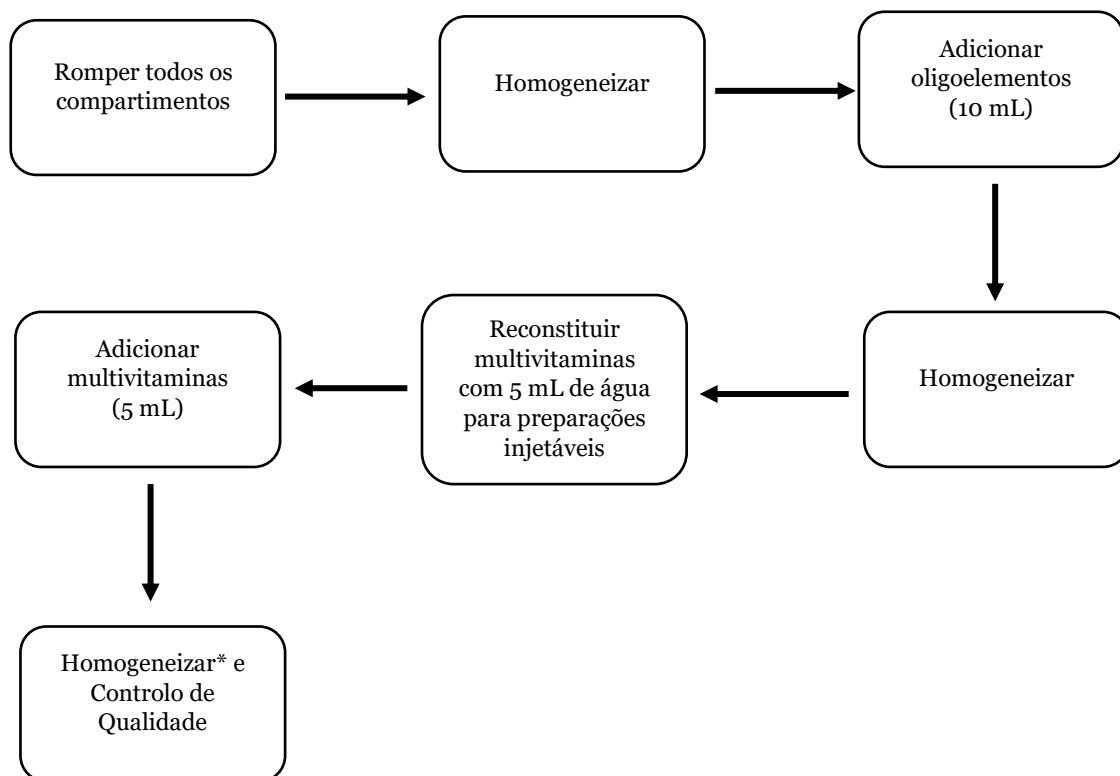
AA – aminoácidos; Emul – emulsão; Inj – injetável; Lip – lípidos; Sac – saco

ANEXO 22 – Esquematização da reconstituição e aditivação das bolsas de NP que preparei no meu estágio curricular

(A) *Nutriflex*©



(B) SmofKabiven©



*Caso se aditive também a bolsa com alanina-glutamina, deve ocorrer neste passo, adicionando 100 mL da mesma.

ANEXO 23 – Verificação dos cálculos das doses de citotóxicos no protocolo Pemetrexedo/Carboplatina/Pembrolizumab

Dados

Género – Feminino

Altura – 146 cm

Idade – 73 anos

Creatinina – 0,76 mg/dL

Peso – 84,7 Kg

1º Confirmar o cálculo da superfície corporal indicado no protocolo (1,76 m²), através do *Medcalc*

Sex : male female
Weight : 84.7 kg
Height : 146 cm
Calculate
Body Surface Area = 1.757 m² DuBois/DuBois ✓
Lean Body Weight = 43 kg = 96 lbs
Ideal Body Weight = 40 kg = 88 lbs
Body Mass Index = 39.7 kg/m² = Obese

2º Verificar as doses prescritas de citotóxicos

Pembrolizumab

Dose fixa = 200 mg ✓

Pemetrexedo

Fórmula = $500 \text{ mg/m}^2 \Leftrightarrow 500 \times 1,76 = 880 \text{ mg}$ ✓

Carboplatina – como é nefrotóxica, deve considerar-se a taxa de filtração glomerular (TFG)

Fórmula de *Calvert* (através do *Medscape*) – neste caso concreto, AUC alvo = 5

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC alvo (mg/mL/min)} \times \text{TFG (mg/mL)} + 25$$

The screenshot shows a medical calculator interface with the following input parameters on the left and results on the right:

- 1. Age? 73 Years >
- 2. Weight? 84.7 kg >
- 3. Creatinine? 0.76 mg/dL >
- 4. Target AUC? 5 mg/mL/min >
- 5. Gender? Female >

The results section shows:

- Total Dose: 565.8 mg ✓

ANEXO 24 – Verificação dos cálculos das doses de citotóxicos no protocolo Gramont

Dados

Género – Feminino

Peso – 72 Kg

Idade – 86 anos

Altura – 167 cm

1º Confirmar o cálculo da superfície corporal indicado no protocolo ($1,81 \text{ m}^2$), através do *Medcalc*

The screenshot shows the Medcalc calculator interface with the following input parameters and results:

- Sex: male female
- Weight: 72 kg
- Height: 167 cm
- Calculate button
- Body Surface Area = 1.808 m^2 DuBois/DuBois ✓
- Lean Body Weight = 52 kg = 114 lbs
- Ideal Body Weight = 59 kg = 129 lbs
- Body Mass Index = 25.8 kg/m^2 = Overweight

2º Verificar as doses prescritas de citotóxicos

Levofolinato Dissódico

Fórmula = $200 \text{ mg/m}^2 \Leftrightarrow 200 \times 1,81 = 362 \text{ mg}$ ✓

Fluorouracilo (em bólus)

Fórmula = $400 \text{ mg/m}^2 \Leftrightarrow 400 \times 1,81 = 724 \text{ mg}$ ✓

Fluorouracilo (em perfusão)

Fórmula = $2400 \text{ mg/m}^2 \Leftrightarrow 2400 \times 1,81 = 4344 \text{ mg}$ ✓

ANEXO 27 – RCM da vancomicina 500 mg na forma farmacêutica em pó para concentrado para solução para perfusão

Enfermeiro questionou farmacêutico sobre a preparação de vancomicina oral a partir da forma farmacêutica em pó.

- 1) Reconstituir uma ampola de 500 mg com 10 mL de água (concentração final 50 mg/mL)
- 2) Retirar 125 mg (dose prescrita corresponde a 2,5 mL) e diluir em 30 mL de água
- 3) Armazenar a preparação no frio até um período de 96 horas.

ANEXO 28 – Folhetos informativos desenvolvidos no estágio curricular em Farmácia Hospitalar

Guia
Guselcumb 100 mg (solução injetável) em caneta pré-cheia

Código: CHC/GUI/APARMA_23 Número: 7 Revisto: 0

Armazenamento

Mantenha fora do alcance das crianças.

Mantenha o seu frasco longe da luz e a temperatura ambiente (20°C). Não utilize se o frasco estiver danificado ou expirado.

Cuidados Gerais

Antes da administração:

- Verifique se o frasco de Guselcumb 100 mg contém a quantidade correta de medicamento.
- Não injete no mesmo local de injeção se estiver a utilizar o mesmo local de injeção.
- Se a caneta pré-cheia não estiver selada, não a utilize.
- Não utilize se o frasco não estiver selado.
- Não utilize se o frasco não estiver selado.

Advertências e Precauções

Antes da utilização de Guselcumb:

- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.
- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.
- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.

Advertências e Precauções

Antes da utilização de Guselcumb:

- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.
- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.
- Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer medicamento.

Efeitos Indesejáveis

Muito frequentes: Infecções de pele e de pele.

Frequentes: Dor de cabeça, dor nas articulações, dor nas articulações, dor nas articulações, dor nas articulações.

Administração

Administração por injeção subcutânea.

O seu médico farmacêutico ou enfermeiro a sua hospitalização deve administrar a injeção de Guselcumb. Não se autoadministre a injeção de Guselcumb.

Administração

Administração por injeção subcutânea.

O seu médico farmacêutico ou enfermeiro a sua hospitalização deve administrar a injeção de Guselcumb. Não se autoadministre a injeção de Guselcumb.

Administração

Administração por injeção subcutânea.

O seu médico farmacêutico ou enfermeiro a sua hospitalização deve administrar a injeção de Guselcumb. Não se autoadministre a injeção de Guselcumb.

Administração

Administração por injeção subcutânea.

O seu médico farmacêutico ou enfermeiro a sua hospitalização deve administrar a injeção de Guselcumb. Não se autoadministre a injeção de Guselcumb.

Efeitos Indesejáveis

Muito frequentes: Infecções de pele e de pele.

Frequentes: Dor de cabeça, dor nas articulações, dor nas articulações, dor nas articulações, dor nas articulações.

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

Guia
Artrite Reumatoide

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

Guia
Bleomicina 15000 U.I. (Pó para Solução Injetável ou para perfusão) (Bleomicina ACCORD®)

Código: CHC/GUI/APARMA_23 Número: 7 Revisto: 0

Advertências e Precauções

BLEOMICINA ACCORD® é um medicamento utilizado no cancro, que ataca as células cancerígenas e impede a sua divisão.

Antes de tomar, fale com um profissional de saúde, se:

- tiver mais de 60 anos de idade;
- os seus rins e fígado não funcionarem bem;
- tem/teve uma doença pulmonar;
- foi submetido ou está a fazer radioterapia;
- tem varicela;
- he foi administrado oxigénio;
- tiver uma operação recente.

Advertências e Precauções

BLEOMICINA ACCORD® é um medicamento utilizado no cancro, que ataca as células cancerígenas e impede a sua divisão.

Antes de tomar, fale com um profissional de saúde, se:

- tiver mais de 60 anos de idade;
- os seus rins e fígado não funcionarem bem;
- tem/teve uma doença pulmonar;
- foi submetido ou está a fazer radioterapia;
- tem varicela;
- he foi administrado oxigénio;
- tiver uma operação recente.

Advertências e Precauções

BLEOMICINA ACCORD® é um medicamento utilizado no cancro, que ataca as células cancerígenas e impede a sua divisão.

Antes de tomar, fale com um profissional de saúde, se:

- tiver mais de 60 anos de idade;
- os seus rins e fígado não funcionarem bem;
- tem/teve uma doença pulmonar;
- foi submetido ou está a fazer radioterapia;
- tem varicela;
- he foi administrado oxigénio;
- tiver uma operação recente.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

Guia
Azactilina 100 mg (Pó para Suspensão Injetável) (VIDAZA®)

Código: CHC/GUI/APARMA_23 Número: 7 Revisto: 0

Advertências e Precauções

VIDAZA® é um antibiótico usado em adultos que não podem ser submetidos a uma terapêutica de células sanguíneas. É utilizado em doenças que afetam a medula óssea e que podem causar problemas com a produção normal de células sanguíneas.

Antes de utilizar fale com um profissional de saúde, se tiver:

- uma diminuição no número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos);
- uma doença renal ou fígado;
- uma doença cardíaca ou ataque cardíaco;
- antecedentes de doença pulmonar.

Advertências e Precauções

VIDAZA® é um antibiótico usado em adultos que não podem ser submetidos a uma terapêutica de células sanguíneas. É utilizado em doenças que afetam a medula óssea e que podem causar problemas com a produção normal de células sanguíneas.

Antes de utilizar fale com um profissional de saúde, se tiver:

- uma diminuição no número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos);
- uma doença renal ou fígado;
- uma doença cardíaca ou ataque cardíaco;
- antecedentes de doença pulmonar.

Advertências e Precauções

VIDAZA® é um antibiótico usado em adultos que não podem ser submetidos a uma terapêutica de células sanguíneas. É utilizado em doenças que afetam a medula óssea e que podem causar problemas com a produção normal de células sanguíneas.

Antes de utilizar fale com um profissional de saúde, se tiver:

- uma diminuição no número de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos vermelhos e brancos);
- uma doença renal ou fígado;
- uma doença cardíaca ou ataque cardíaco;
- antecedentes de doença pulmonar.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

Guia
Efeitos secundários da Quimioterapia – como atenuar?

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

Guia
Bortezomib 2,5 mg/mL (Solução Injetável) (STADA®)

Código: CHC/GUI/APARMA_23 Número: 7 Revisto: 0

Advertências e Precauções

O Bortezomib é um medicamento utilizado no tratamento de cancro da medula óssea e no tratamento de células do cancro nos nódulos linfáticos.

Antes e durante cada tratamento, irá fazer análises sanguíneas regulares para verificar se tem células sanguíneas suficientes.

Durante e após 3 meses de tratamento, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes. Caso engravidar, informe imediatamente o seu médico.

Advertências e Precauções

O Bortezomib é um medicamento utilizado no tratamento de cancro da medula óssea e no tratamento de células do cancro nos nódulos linfáticos.

Antes e durante cada tratamento, irá fazer análises sanguíneas regulares para verificar se tem células sanguíneas suficientes.

Durante e após 3 meses de tratamento, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes. Caso engravidar, informe imediatamente o seu médico.

Advertências e Precauções

O Bortezomib é um medicamento utilizado no tratamento de cancro da medula óssea e no tratamento de células do cancro nos nódulos linfáticos.

Antes e durante cada tratamento, irá fazer análises sanguíneas regulares para verificar se tem células sanguíneas suficientes.

Durante e após 3 meses de tratamento, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes. Caso engravidar, informe imediatamente o seu médico.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, e embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas, se se verificar algum efeito secundário não referido neste folheto, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Serviços Farmacêuticos

Em caso de dúvidas consulte os Serviços Farmacêuticos. Tel.: 215390000 Ext.: 15008

Revisão: 2021

Fonte de informação: Novo medicamento e Polifarmácia Informativa do Farmacêutico Hospitalar

ANEXO 29 – Principais Indicadores/Objetivos de Qualidade monitorizados em cada setor dos SFH, definidos para o ano de 2020

Setor	Indicador/Objetivo	Periodicidade	Meta
Geral	Monitorizar nº comunicações (orais e posters)	Semestral	8
	Monitorizar registo de intervenções farmacêuticas	Mensal	500
	Avaliar satisfação dos colaboradores	Bianual	-
	Avaliar satisfação dos clientes internos (médicos e enfermeiros)	Bianual	-
	Avaliar satisfação dos utentes de ambulatório	Bianual	-
	Garantir a formação de todos os colaboradores dos SFH	Anual	-
Aquisição	Monitorizar nº pedidos urgentes	Mensal	30%
	Monitorizar nº ruturas de medicamentos	Mensal	-
Conferência e Armazenamento	Monitorizar taxa de abate de medicamentos	Mensal	10 000
	Monitorizar nº regularizações efetuadas (armazém 10)	Mensal	-
	Monitorizar, em valor, as intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado	Mensal	-
	Monitorizar nº artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses	Mensal	-
	Monitorizar nº não conformidades detetadas na receção de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos	Mensal	-
	Monitorizar imputação mensal dos consumos	Mensal	-
Gases Medicinais	Monitorizar imputação mensal dos consumos	Mensal	-
	Monitorizar registos de cedência com o <i>stock</i> físico de todos os ensaios clínicos	Mensal	0
Ensaio Clínicos	Avaliar a adesão à terapêutica	Mensal	-
	Monitorizar registo das informações cedidas	Trimestral	36
Informação de Medicamentos	Contabilizar o tempo de resposta às questões (% respostas com demora superior a 30 mins)	Trimestral	-
	Monitorizar tempo de preparação e entrega de citotóxicos	Mensal	97%
Farmacotecnia	Monitorizar nº regularizações efetuadas (armazéns 13 + 10, respeitantes à farmacotecnia)	Mensal	-
	Monitorizar, em valor, o aproveitamento das alíquotas remanescentes dos tratamentos preparados	Mensal	-
	Monitorizar ar passivo da CFLV e CFLH	Mensal	-

	Monitorizar controlo microbiológico da superfície da CFLV e CFLH	Mensal	-
	Monitorizar controlo microbiológico do produto estéril (CFLV e CFLH)	Mensal	-
	Monitorizar controlo de qualidade/microbiológico dos manipulados	Mensal	-
	Monitorizar não conformidades na inserção de dados para carregamento da FDS	Mensal	-
	Monitorizar não conformidades na manga da FDS	Mensal	-
	Monitorizar não conformidades na reembalagem (FDS e máquina semiautomática)	Mensal	-
Distribuição por níveis	Monitorizar visitas dos TSDT aos SC de acordo com o procedimento interno do CHUCB	Semestral	100%
	Monitorizar nº reclamações	Mensal	-
	Monitorizar nº intervenções para controlar os stocks na distribuição assegurada pelos SFH	Semestral	-
Distribuição em ambulatório	Monitorizar nº regularizações efetuadas (armazém 20)	Mensal	3%
	Atualizar folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa	Trimestral	-
Circuitos especiais de distribuição (MEP)	Monitorizar nº não conformidades na contagem	Mensal	-
	Monitorizar controlo periódico nos SC	Trimestral/Mensal	-
	Monitorizar encerramento mensal dos registos referentes às requisições (Administrativo)	Mensal	-
Distribuição em dose unitária	Monitorizar nº regularizações efetuadas (armazém 12)	Mensal	-
	Monitorizar nº não conformidades no armazenamento (armazém 12)	Mensal	-
	Monitorizar nº reclamações	Mensal	-
Farmacocinética	Monitorizar % de propostas aceites	Trimestral	90%
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	Monitorizar acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços	Trimestral	85%
	Monitorizar nº fármacos incluídos na Farmacovigilância Ativa	Trimestral	-
	Monitorizar nº doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação e medicação melhor	Trimestral	-

Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

ANEXO 30 – Talão emitido no *Sifarma 2000* e a anexar no contentor da VALORMED para posterior recolha pelo laboratório

FARMÁCIA GRAVE
Rua de Santo António, 69
6000-180 Castelo Branco

NIF:203501012
Dra. Ana Isabel Duarte Roxo
Tel.:272344532 / 933440119
Capital Soc.: 0,00 Euros

COMPROVATIVO DE ENTREGA

VENDA Nº: 529435
DATA: 27-04-2021 10:57:31

ENTREGUE A:
Alliance Healthcare, S.A.

Produto: 7877647
Valormed Contentor Recolha

Nº Serie: VE0731757


(Assinatura do Farmaceutico)

(Assinatura do Armazenista)

ANEXO 31– Folha de orçamento da Cáritas Interparoquial de Castelo Branco

 **Cáritas**
INTERPAROQUIAL
CASTELO BRANCO

Rua Vaz Preto, Nº 35
6000-287 CASTELO BRANCO
Telefone 272 345 587 email: gascartas@sapo.pt
NIPC 502 626 240

APOIO SOCIAL - MEDICAMENTOS

ORÇAMENTO

Número da Receita _____
Nome _____ Nº Utente SNS _____

MEDICAMENTO			
Pos.	Designação	Qte	Custo Total
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
Total da Receita			

Farmácia
Carimbo e assinatura
_____/_____/_____

GABINETE DE APOIO SOCIAL
Presidente - Dra. Fátima Santos
_____/_____/_____

COMPARTICIPAÇÃO

Ut. Cáritas _____
Parentesco do titular da receita com o Utente: A C D FA P

TOTAIS	Comp. Cáritas	Valor Utente	Custo Total

Para pedido de comparticipação o Utente deve apresentar a receita juntamente com o orçamento

ANEXO 32– Folha de saída a enviar à Cáritas Interparoquial de Castelo Branco no final de cada mês

CÁRITAS INTERPAROQUIAL DE CASTELO BRANCO
NIPC 502 626 240

Ano _____

SAÍDA DE CAIXA

a quantia de _____

A favor de _____

CONTA Medicamentos

IMPUTAÇÃO Castelo Branco

Ordem	Nº Utente Cáritas	Nome	Nº do Orçamento	Valor a Pagar	Pág.
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
OBSERVAÇÕES				0,00	

Tesoureiro _____

ANEXO 33– Lista de DCI identificadas pelo INFARMED como MNSRM-EF (até à data do meu estágio curricular) e respetiva indicação terapêutica

DCI	Indicação Terapêutica
Dexibuprofeno (200 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático de curta duração da dor aguda ligeira a moderada e da inflamação em adultos (dor músculo-esquelética, odontalgia, dor menstrual, cefaleia)
Sucralfato (1000 mg/ 5 mL)	<u>Via oral</u> : tratamento de curta duração dos sintomas de refluxo (ex.: pirose) em adultos
Vaccinium myrtillus – antocianósidos (100 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento dos sintomas de insuficiência venosa (ex.: pernas pesadas, edema, dor)
Ibuprofeno + Cafeína (400 mg + 100 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada (ex.: odontalgia, cefaleia) em adultos
Ibuprofeno + Fenilefrina (400 mg + 10 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático de dor leve a moderada ou febre e congestão nasal relacionada a constipação e gripe
Ibuprofeno + Paracetamol (200 mg + 500 mg)	<u>Via oral</u> : alívio temporário de dores ligeiras a moderadas associadas a enxaquecas, cefaleias, lombalgias, dores menstruais, odontalgias, dores reumáticas e musculares, sintomas de constipação e gripe, dores de garganta e febre
Ibuprofeno + Paracetamol (150 mg + 500 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático a curto prazo da dor ligeira a moderada

Mebeverina (200 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático do Síndrome do Intestino Irritável (SII)
Ácido Acetilsalicílico + Cloridrato de Pseudoefedrina (500 mg + 30 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático da congestão nasal e/ou dos seios nasais (rinosinusite) com dor e febre associada a constipação comum e/ou sintomas gripais
Associação de Cáscara Sagrada + Extrato de Beladona + Pó de folhas de Meimendro + Fenoltaleína + Podofilino (134,5 mg + 5,1 mg + 10,2 mg + 134,5 mg + 5,1 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento de obstipações de diversas etiologias. Antes de exame ou cirurgia intestinal
Triamcinolona (55 µg/dose)	<u>Via nasal</u> : tratamento da rinite alérgica sazonal em adultos
Cloridrato de Difenidramina (50 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático para alívio temporário do distúrbio do sono
Dexcetoprofeno (12,5 mg; 25 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático da dor aguda leve a moderada (dor músculo-esquelética, dismenorrea, odontalgia)
Loratadina (10 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático da rinite alérgica e urticária crónica idiopática
Ácido Fólico + Cianocobalamina + Iodo (0,4 mg + 0,002 mg + 0,2 mg)	<u>Via oral</u> : suplemento mineralo-vitâmico indicado durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar
Ácido Fólico (0,4 mg)	<u>Via oral</u> : suplementação durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar
Paracetamol + Cloridrato de Difenidramina (500 mg + 25 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento a curto prazo de sintomas de dor ao deitar (ex.: gripes e constipações, dores reumáticas e musculares, odontalgias, cefaleias, dores menstruais) em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade
Budenosida (32 µg/dose; 64 µg/dose)	<u>Via nasal</u> : prevenção e tratamento de rinite, em adultos
Ciclopirox (olamina)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : tratamento de micoses da pele e unhas
Ibuprofeno + Cloridrato de Pseudoefedrina (200 mg + 30 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático da congestão nasal e/ou dos seios perinasais com cefaleia e/ou febre e/ou dores associados a gripes ou constipações
Cloridrato de Pseudoefedrina + Cloridrato de triprolidina (60 mg + 2,5 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático a curto prazo de estados gripais e constipações e rinite alérgica ou vasomotora (ex.: congestão nasal, espirros, rinorreia)
Aspartato de Magnésio + Aspartato de Potássio (250 mg + 250 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento dos sintomas de fadiga muscular e câibras associadas à hipomagnesemia e hipocaliemia. Nos desportistas para facilitar a recuperação muscular após exercício físico intenso
Paracetamol + Cloridrato de Pseudoefedrina (500 mg + 30 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático a curto prazo da congestão nasal e dos seios perinasais associada aos sintomas gripais e de constipação (dor moderada, cefaleia e/ou febre) em adultos e adolescentes a partir dos 15 anos de idade
Cetotifeno	<u>Uso oftálmico</u> : tratamento preventivo e sintomático da conjuntivite alérgica

Ácido Acetilsalicílico (1000 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento sintomático da febre e/ou dores ligeiras a moderadas em adultos e adolescentes com 16-65 anos de idade
Ulipristal	<u>Via oral</u> : contraceção de emergência até 120 horas (5 dias) após relação sexual desprotegida ou falha do método contraceptivo
Picetoprofeno	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : dor e inflamação ligeira a moderada músculo-esquelética, reumática ou pós-traumática
Paracetamol + Codeína + Buclizina (500 mg + 8 mg + 6,25 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento profilático e sintomático de enxaquecas (ex.: crises de cefaleias, náuseas e vômitos)
Pancreatina (máximo: 40 000 U/cápsula; 25 000 U/g pó)	<u>Via oral</u> : tratamento da insuficiência pancreática exócrina (com diagnóstico prévio)
Macrogol e outras associações	<u>Via oral</u> : lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
Lidocaína + Prilocaina (25 mg/g + 25 mg/g)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : anestesia tópica
Ibuprofeno (400 mg)	<u>Via oral</u> : dores ligeiras a moderadas, febre e sintomas gripais e de constipação
Hidrocortisona (máximo: 1% - 10 mg/g; 10 mg/mL)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
Floroglucinol + Simeticone (62,23 mg + 133 mg)	<u>Via oral</u> : tratamento dos sintomas gastrointestinais (ex.: flatulência, meteorismo, distensão e cólicas abdominais, diarreia), da dispepsia e do SII
Cianocobalamina (1 mg)	<u>Via oral</u> : prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12
Brometo de Butilescopolamina + Paracetamol (10 mg + 500 mg)	<u>Via oral</u> : alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal. Dismenorreia primária
Amorolfina (50 mg/mL)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
Ácido Salicílico + Fluorouracilo (100 mg/mL + 5 mg/mL)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : verrugas (vulgares, juvenis planas, plantares e seborreicas)
Ácido Fusídico (20 mg/g)	<u>Uso externo (cutâneo)</u> : infeção da pele localizada causada por microrganismos sensíveis ao ácido fusídico

ANEXO 34 – Valores de referência da pressão arterial, em adultos, de acordo com a norma n.º020/2011 (atualizada a 19 de março de 2013) da Direção Geral de Saúde (DGS)

Categoria	PAD (mmHg)		PAS (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
HTA grau 1	140-159	e/ou	90-99
HTA grau 2	160-179	e/ou	100-109
HTA grau 3	≥180	e/ou	≥110
HTA sistólica isolada	≥140	e	<90

ANEXO 35– Valores de referência da glicemia capilar, segundo as normas da Direção Geral de Saúde (DGS)

Classificação (jejum)	Glicemia capilar (mg/dL)
Normal	80-110
Elevada	≥126
Classificação (pós-prandial)	Glicemia capilar (mg/dL)
Normal	110-140
Elevada	≥140

ANEXO 36– Valores de referência do colesterol total, de acordo com a *guideline Adult Treatment Panel III*

Classificação	Colesterol Total (mg/dL)
Desejável	<200
Limite	200-239
Elevado	≥240

ANEXO 37– Valores de referência dos triglicéridos, segundo a *guideline Adult Treatment Panel III*

Classificação	Triglicéridos (mg/dL)
Normal	<150
Limite	150-199
Elevado	200-499
Muito elevado	≥500

ANEXO 38 – Testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional

(A) Consentimento Informado



CONSENTIMENTO INFORMADO E DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO

_____, nascido em _____, portador do CC n.º _____, válido até _____, portador do cartão de Utente do SNS n.º _____, residente na _____ com os contactos _____.

DECLARO que é minha vontade realizar o Teste Rápido de Antígeno, na Farmácia Grave, que servirá para detetar qualitativamente proteínas específicas do SARS-CoV-2. Compreendi a informação que me foi disponibilizada, tendo percebido tudo o que me foi explicado, em concreto o tipo de teste e método de recolha da amostra biológica com zaragatou nasofaríngeo, os objetivos do teste e das ações que terei que realizar em caso de um resultado positivo. Foi informado que o resultado do teste será comunicado, através da entrega pela farmácia por uma das seguintes formas:

- Registo escrito
- SMS _____
- e-mail _____

A comunicação será enviada no prazo máximo de 12 horas, no caso de os procedimentos de recolha serem eficazes e ocorrerem como previsto. No caso da necessidade de repetição dos procedimentos, semel informado pela Farmácia através de contacto telefónico, com confirmação por SMS ou e-mail e, nessa altura, poderei propor uma nova data para realização do teste.

Fui ainda informado pelo Farmacêutico que um resultado positivo poderá significar infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, ainda, que um resultado não detetável poderá não excluir a existência de infecção.

Estou ciente de que deverei cumprir todos os cuidados e orientações que me forem dados pelo Farmacêutico antes e depois do procedimento associado ao teste no qual consinto.

Foi-me ainda dito que posso solicitar ao Farmacêutico, todas as informações adicionais de que necessite, e qualquer momento, e que só deverei tomar a minha decisão que aqui expresse se estiver totalmente esclarecido e capaz de decidir de forma livre, ponderada, informada e consciente.

Também me foi dada oportunidade para fazer todas as perguntas sobre o teste, obtive respostas esclarecedoras e tive tempo de reflexão suficiente para tomar a decisão.

Tomei igualmente conhecimento de que poderei revogar a qualquer momento, até ao início do procedimento, a realização do teste.

Tomei nota que a Farmácia adota todos os procedimentos na recolha e no tratamento dos meus dados pessoais, conforme a legislação de proteção de dados em vigor.

Farmácia Grave
Rua de Santo António, 69, 6000-180 Castelo Branco

Assim, AUTORIZO a realização do Teste Rápido de Antígeno, bem como dos procedimentos ou intervenções relacionadas, e fim de tornar possível uma boa execução do mesmo.

Mais RECONHEÇO que a realização do teste só é possível na Farmácia Grave:

- porque ASSUMO o compromisso de, no caso de um resultado positivo, contactar de imediato as entidades públicas de saúde através da Linha SNS 24 – 808 24 24 24 e/ou da minha Unidade de Cuidados de Saúde Primários e/ou do meu médico assistente.
- porque CONSINTO que a Farmácia, no caso de um resultado positivo, contacte de imediato, em meu nome, as entidades públicas de saúde através da Linha SNS 24 – 808 24 24 24 e/ou da minha Unidade de Cuidados de Saúde Primários e/ou do meu médico assistente.

Assumo o COMPROMISSO de, no caso de um resultado positivo, adotar as medidas de segurança que me são impostas, em concreto, a colocação correta da máscara de proteção, a garantia do distanciamento social de 2 metros, o recolhimento obrigatório, e a identificação de todas as pessoas com as quais contactei às autoridades públicas de saúde.

Assinatura _____

Data _____

Farmácia Grave
Rua de Santo António, 69, 6000-180 Castelo Branco

(B) Declaração/Consentimento



FARMÁCIA GRAVE
A CUIDAR, DESDE 1907

DECLARAÇÃO / CONSENTIMENTO

A Farmácia tem como objetivo principal da sua actividade contribuir para a promoção da Saúde.

Com esse objectivo, organiza um registo sobre o histórico de consumos de medicamentos e de produtos de saúde e bem-estar, dos serviços de saúde prestados e os seus resultados, bem como o perfil farmacoterapêutico dos seus utentes, que utiliza para acompanhamento da saúde dos mesmos. Os dados pessoais constantes do registo são processados automaticamente no sistema informático da Farmácia e de forma confidencial, com as finalidades anteriormente referidas.

Os dados são ainda usados para cumprimento de normas legais de comunicação e transparência a que a Farmácia está obrigada, sendo conservados durante o prazo legal necessário.

Os dados são cedidos apenas por prestadores de cuidados de saúde sujeitos a deveres de confidencialidade.

A Farmácia assegura sempre a protecção da privacidade dos titulares dos dados, mesmo quando os transmitir a fornecedores e prestadores de serviços no âmbito de programas de acompanhamento e melhoria da saúde dos utentes ou quando os serviços contratados obrigam a essa transmissão.

A Farmácia garante aos titulares dos dados o direito de informação sobre o seu tratamento, bem como os seus direitos de acesso, rectificação, eliminação, limitação, oposição e portabilidade, mediante comunicação escrita dirigida à Farmácia, através de formulário próprio, por carta a enviar para Rua de Santo António, 69 ou por e-mail para grave.ctg@farmalib.pt.

Os titulares dos dados podem ainda apresentar reclamação junto da autoridade competente.

Neste enquadramento,

AUTORIZO a Farmácia FARMÁCIA GRAVE, registada no Infarmed sob o nr. 07404 a registar o meu histórico de consumos de medicamentos e de produtos de saúde e bem-estar, dos serviços de saúde que me são prestados e respetivos resultados, e o meu perfil farmacoterapêutico, para acompanhamento do meu estado de saúde nesta Farmácia, e a tratar os meus dados para prestação de informações sobre a Farmácia e envio de newsletters, realização de inquéritos de satisfação e pesquisas sobre novos serviços ou melhorias na prestação de serviços da Farmácia, assim na criação de novos ou melhores serviços e comunicação de conteúdos relevantes no âmbito da promoção da saúde e na prevenção da doença.

Adicionalmente AUTORIZO:

- O acesso à informação registada no sistema informático da Farmácia, nas Unidades do sector de saúde pública ou privada, a profissionais de saúde - médicos e enfermeiros -, no contexto dos cuidados de saúde que me sejam prestados.
- O tratamento dos meus dados para prestação de informações promocionais e campanhas de marketing.

ANEXO 39 – Relatório com o resultado do teste rápido de antígeno (TRAg) de uso profissional



TESTE COVID-19 NA FARMÁCIA GRAVE
RELATÓRIO

Nome do utente: _____

N.º de documento de identificação (e.g.: passaporte ou cartão de cidadão da UE): _____

Data de Nascimento: _____

Data de realização do teste: ___ / ___ / _____

Tipo de teste: Teste Rápido para pesquisa de Antígeno (TRAg) - imunocromatografia

Amostra: Biológica com zaragatoa nasofaríngea

Nome do teste: STANDARD Q COVID-19 Ag (SD Biosensor Inc)

Lote: QCD3021007/A Sub:A-2

Prazo de Validade: 05/01/2023

Resultado do teste: Positivo Negativo Inválido

Nome do Farmacêutico que realizou o teste: _____

Nome da Farmácia: Farmácia Grave

Contacto da Farmácia: 933440119

Adote todas as medidas de proteção individual e seja qual for o resultado garanta o conhecimento pelo seu Médico.

Proteja-se e ajude a proteger os outros, seja um agente de Saúde Pública.

Farmácia Grave
NIF: 203 501 032
Rua de Santo António, 69, 6000-180 Castelo Branco

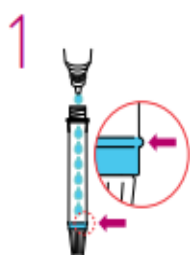


ANEXO 40– Lista de testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional com os quais contactei no meu estágio curricular

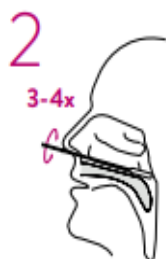
Nome comercial	Fabricante	Tipo de amostra	Tempo de leitura (mins)	Desempenho (%)	
				[calculado em relação ao método de referência RT-PCR]	
				Sensibilidade	Especificidade
Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device	Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH	Exsudado nasofaríngeo	15	93,3%	99,4%
STANDARD Q COVID-19 Ag	SD Biosensor Inc			96,52%	99,68%

ANEXO 41– Procedimento/Instruções de utilização dos testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional utilizados na Farmácia Grave

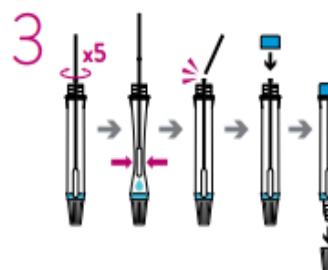
A) Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Abbott©)



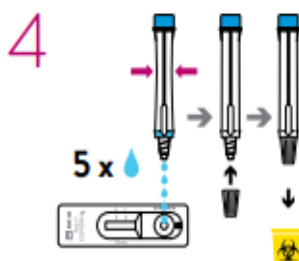
1 Encher tubo de extração com o tampão até à linha de enchimento



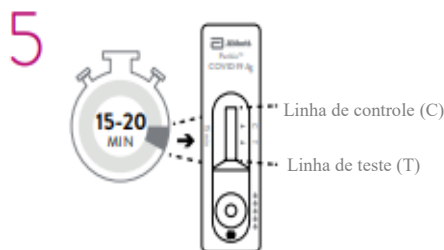
2 Inserir zaragatoa na narina até sentir resistência. Rodar 3-4 vezes. Remover delicadamente.



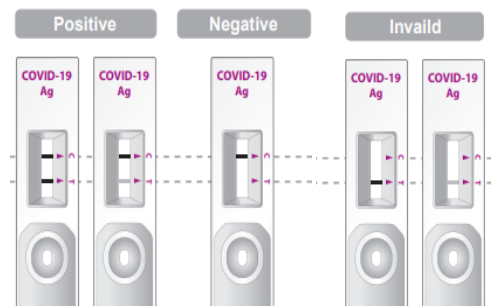
3 Girar zaragatoa no tubo de extração e pressionar contra as paredes 5 vezes. Partir zaragatoa no risco e fechar tubo.



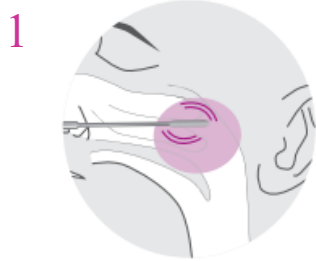
4 Abrir a tampa. Dispensar 5 gotas no poço da cassette.



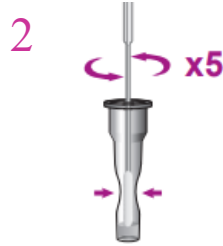
5 Ler o resultado em 15 minutos (máximo 20 mins).



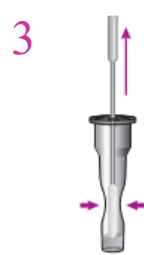
B) STANDARD Q COVID-19 Ag (SD Biosensor Inc ©)



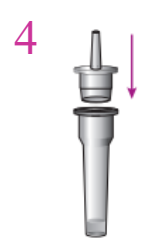
Inserir zangatoa na narina até atingir a superfície da nasofaringe posterior.



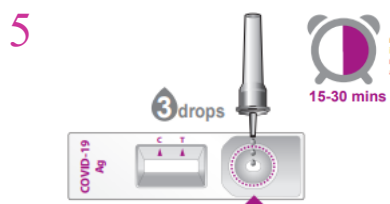
Inserir zangatoa no tubo de extração e girar 5 vezes.



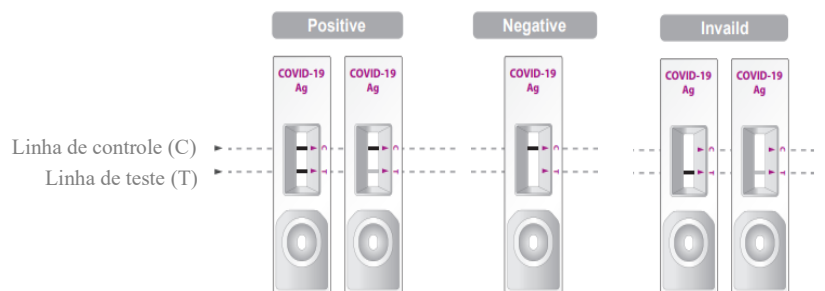
Remover zangatoa, pressionando as paredes do tubo para extrair o líquido.



Inserir tampa contendo gotas e agitar levemente.



Dispensar 3 gotas no poço. Ler o resultado em 15 minutos (máximo 30 mins)



ANEXO 45– Ficha de Preparação do SABA, baseada nas recomendações da OMS

7. Proceder ao controlo de qualidade;	
8. Acondicionar na embalagem final (uma ou várias embalagens) e rotular.	

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de vidro ou plástico (preferencialmente PET), transparente ou preferencialmente âmbar ou opaco (*riscar o que não se aplica*)

Capacidade do recipiente:

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Operador: _____

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:
Conservar na embalagem bem fechada à temperatura ambiente (15 a 25° C)

Operador: _____

Prazo de utilização:
3 meses após preparação

Operador: _____

Controlo de Qualidade

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS Aspecto e Cor	Solução límpida, transparente e incolor		
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES PARA USO CUTÂNEO" DA FP9	Texto "Preparações para Uso Cutâneo" Monografias Formas Farmacêuticas, FP9		
3. QUANTIDADE	_____ ml (± 5%) <i>(quantidade a preparar)</i>		
4. TEOR ALCOÓLICO <i>(medição com alcoómetro)</i>	80% (V/V) (± 5%)		

Supervisor: _____ / / **Aprovado** **Rejeitado**



MODELO 1.2, 10-03-2020

Preparação baseada nas recomendações da Organização Mundial da Saúde

<https://www.who.int/gpsc/tools/faqs/abhr1/en/>

Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf

Quantidade máxima por preparação: 50 L

Quantidade máxima por preparação: 50 L

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

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

LOGOTIPO DA FARMÁCIA

Identificação da Farmácia
Identificação do Director-Técnico
Endereço e telefone da Farmácia

Identificação do Médico
Identificação do Utente

Solução Antisséptica de Base Alcoólica, com Etanol
(SABA- OMS)

100 ml de solução contém 80 ml de etanol, 0,125 ml de peróxido de hidrogénio e 1,45 ml de glicerina

Quantidade dispensada:
Contém etanol a 80% (V/V)
Contém glicerina

(Nº do lote) (Nº embalagem X/ XX, se aplicável)
(Data da preparação)
(Prazo de utilização)

Conservar à temperatura ambiente na embalagem bem fechada

Uso externo
Não ingerir

*Manter afastado do fogo e de fontes de ignição
Manter fora da vista e do alcance das crianças*

Nome e contacto do doente

Nome do prescriptor

Anotações