

Potencial das plantas medicinais na terapia da doença de Alzheimer e outras demências: uma revisão da literatura

Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação

Maria do Céu de Jesus Carvalho

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

Orientadora: Prof. Doutora Ana Paula Coelho Duarte

julho de 2022

Agradecimentos

Começo por deixar um agradecimento a toda a equipa da Farmácia de São João, em especial à Dra. Dina Esteves, pelo profissionalismo, dedicação, por toda a aprendizagem que me proporcionou e pela confiança depositada em mim.

Agradeço à Dra. Olímpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, sem exceção, pela disponibilidade, empatia, por todos os conhecimentos transmitidos que me permitiram evoluir, não só como profissional, mas também como ser humano.

À Professora Doutora Ana Paula Duarte, por ter contribuído para o desenvolvimento deste trabalho e pela disponibilidade que sempre teve ao longo do mesmo.

A todos os amigos que ao longos destes últimos anos a Universidade da Beira Interior me deu.

A todas as pessoas que fizeram esta jornada comigo, pela partilha, ensinamentos e por tornarem o caminho mais leve e mais fácil.

A toda a minha família, pela preocupação e dedicação.

Aos que já não estão presentes fisicamente, mas mesmo assim, não deixam de ser luz no meu caminho.

Agradeço, por fim, a todos aqueles que passaram e aos que continuam na minha vida e de certa forma me inspiraram e inspiram, aos que nunca desistem e aos que persistem.

Resumo

A presente dissertação encontra-se dividida em três capítulos, onde se encontra descrita a minha experiência profissionalizante para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O primeiro capítulo é composto por uma revisão da literatura sobre o potencial das plantas medicinais na doença de *Alzheimer* e em outras demências. A doença de *Alzheimer* é uma doença neurodegenerativa e a causa mais comum de demência, cujos tratamentos atualmente disponíveis visam o controlo sintomático, não possuindo a capacidade de alterar a deterioração progressiva da doença nem o declínio cognitivo. Esta doença é caracterizada principalmente pela presença de emaranhados neurofibrilares e placas beta amilóides, que resultam na perda sináptica e morte celular. Após uma extensiva revisão bibliográfica em três bases de dados eletrónicas, foram incluídos cinco artigos no estudo. As plantas medicinais possuem na sua constituição compostos farmacologicamente ativos que lhes conferem propriedades neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, antiapoptóticas, e capacidade de suprimir o *stress* oxidativo. Nos trabalhos analisados, foram comparadas diversas plantas medicinais em indivíduos com demência, mais propriamente, doença de *Alzheimer* com grupos placebo. Evidenciou-se que as plantas medicinais, como a *Ginkgo biloba*, *Ginseng*, *Davaie Loban* e *Crocus sativus* possuem propriedades que têm influência a nível da memória e cognição em indivíduos com doença de *Alzheimer*. Os estudos mostraram a eficácia das plantas medicinais utilizadas, exceto a *Ginkgo biloba*, como terapia no tratamento da doença de *Alzheimer*, quando administrada corretamente e de forma contínua, principalmente no início da patologia. Contudo, existem ainda poucos estudos clínicos, sendo necessário a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados a larga escala para avaliar a eficácia de outras plantas medicinais face ao declínio cognitivo, assim como, a realização de estudos prospetivos para avaliar as alterações de concentração das plantas medicinais a longo prazo e a sua potencialidade, em estágios precoces da doença de *Alzheimer*. O segundo capítulo aborda as competências adquiridas e as atividades que acompanhei durante o estágio realizado em farmácia comunitária na Covilhã e o terceiro capítulo durante o estágio realizado em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

Palavras-chave

Doença de *Alzheimer*; demência; plantas medicinais; farmácia comunitária; farmácia hospitalar.

Abstract

This dissertation is divided into three chapters, where my professional experience to obtain the Master's degree in Pharmaceutical Sciences is described. The first chapter comprises a review of the literature on the potential of medicinal plants in *Alzheimer's* disease and other dementias. *Alzheimer's* disease is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia, whose currently available treatments are aimed at symptomatic control, not having the ability to change the progressive deterioration of the disease or cognitive decline. This disease is mainly characterized by the presence of neurofibrillary tangles and amyloid beta plaques, which result in synaptic loss and cell death. After an extensive literature review in three electronic databases, five articles were included in the study. Medicinal plants have in their constitution pharmacologically active compounds that give them neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic properties, and ability to suppress oxidative *stress*. In the analyzed studies, several medicinal plants were compared in individuals with dementia, more specifically, *Alzheimer's* disease with placebo groups. It has been shown that medicinal plants such as *Ginkgo biloba*, *Ginseng*, *Davaie Loban* and *Crocus sativus* have properties that influence memory and cognition in individuals with *Alzheimer's* disease. Studies have shown the effectiveness of medicinal plants used, except *Ginkgo biloba*, as a therapy in the treatment of *Alzheimer's* disease, when administered correctly and continuously, especially at the beginning of the pathology. However, there are still few clinical studies, and it is necessary to carry out large-scale controlled and randomized clinical trials to evaluate the effectiveness of other medicinal plants in the face of cognitive decline, as well as to carry out prospective studies to evaluate changes in the concentration of plants. long-term medicinal products and their potential in early stages of *Alzheimer's* disease. The approach as competences and as the activities learned during the internship in community pharmacy second in Covilhã and the third chapter during the internship carried out in hospital pharmacy at Cova da Beira university hospital center.

Keywords

Alzheimer's disease; dementia; medicinal plants; community pharmacy; hospitalar pharmacy.

Índice

| | |
|--|----|
| Capítulo 1 | 1 |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1 Demência | 1 |
| 1.2 Doença de <i>Alzheimer</i> | 2 |
| 1.2.1 Fisiopatologia da Doença de <i>Alzheimer</i> | 3 |
| 1.2.2 Diagnóstico da Doença de <i>Alzheimer</i> | 4 |
| 1.3 Tratamento da Doença de <i>Alzheimer</i> | 6 |
| 1.3.1 Tratamento convencional | 6 |
| 1.3.2 Plantas medicinais: Potencial para o tratamento da demência..... | 7 |
| 2. Objetivos | 8 |
| 3. Métodos | 9 |
| 3.1 Estratégia de pesquisa..... | 9 |
| 3.2 Critérios de elegibilidade | 9 |
| 4. Resultados..... | 11 |
| 5. Discussão | 14 |
| 6. Conclusão..... | 21 |
| 9. Referências bibliográficas..... | 22 |
| Capítulo 2: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária | 28 |
| 1. Introdução | 28 |
| 2. Caracterização e organização da Farmácia de São João..... | 29 |
| 2.1 Localização e horário de funcionamento | 29 |
| 2.2 Instalações..... | 29 |
| 2.2.1 Espaço exterior | 29 |
| 2.2.2 Espaço interior..... | 30 |
| 2.3 Recursos humanos | 31 |
| 2.3.1 Farmacêutico DT – Deveres e responsabilidades..... | 32 |
| 2.4 Recursos informáticos..... | 32 |
| 2.5 Documentação científica..... | 32 |
| 3. Aprovisionamento e armazenamento..... | 33 |
| 3.1 Fornecedores..... | 33 |
| 3.2 Receção de encomendas..... | 33 |
| 3.3 Tipos de encomendas..... | 34 |
| 3.3.1 Encomenda diária..... | 34 |
| 3.3.2 Encomenda instantânea | 35 |
| 3.3.3 Encomenda manual | 35 |
| 3.3.4 Encomenda a outras farmácias Holon..... | 35 |

| | | |
|---|---|----|
| 3.4 | Armazenamento | 36 |
| 3.5 | Prazos de validade | 36 |
| 3.6 | Devoluções..... | 37 |
| 4. | Interação farmacêutico-utente-medicamento | 37 |
| 4.1 | Princípios éticos e interação com o utente | 37 |
| 4.2 | ValorMed | 38 |
| 4.3 | Cartão Holon | 38 |
| 5. | Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde | 38 |
| 5.1 | Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica..... | 39 |
| 5.2 | Regimes de comparticipação..... | 40 |
| 5.2.1 | Regime geral de comparticipação de medicamentos..... | 40 |
| 5.2.2 | Regime especial de comparticipação de medicamentos | 40 |
| 5.3 | Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica..... | 41 |
| 5.4 | Medicamentos sujeitos a legislação especial..... | 42 |
| 5.4.1 | Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos | 42 |
| 5.4.2 | Dispensa ao abrigo de protocolo específico – Diabetes <i>Mellitus</i> | 43 |
| 5.5 | Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias | 43 |
| 6. | Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde | 44 |
| 6.1 | Produtos de dermofarmácia e higiene..... | 44 |
| 6.2 | Produtos dietéticos para alimentação especial | 44 |
| 6.3 | Fitoterapia e suplementos nutricionais..... | 45 |
| 6.4 | Produtos e medicamentos de uso veterinário | 45 |
| 6.5 | Dispositivos médicos | 46 |
| 7. | Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas | 46 |
| 8. | Serviços farmacêuticos..... | 47 |
| 8.1 | Controlo da pressão arterial | 47 |
| 8.2 | Perfil lipídico..... | 48 |
| 8.3 | Glicemia capilar | 48 |
| 8.4 | Vacinação e administração de injetáveis..... | 48 |
| 9. | Conferência de receituário | 49 |
| 10. | Conclusão | 50 |
| 11. | Referências bibliográficas | 51 |
| Capítulo 3 – Relatório de Farmácia Hospitalar | | 52 |
| 1. | Introdução..... | 52 |
| 2. | Organização e gestão dos serviços farmacêuticos | 53 |
| 2.1 | Seleção e aquisição de medicamentos | 54 |
| 2.2 | Sistemas e critérios de aquisição..... | 54 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3 | Receção e conferência dos produtos adquiridos | 56 |
| 2.4 | Armazenamento..... | 57 |
| 2.4.1 | Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validade..... | 58 |
| 2.5 | Distribuição..... | 58 |
| 2.5.1 | Sistema tradicional ou clássico | 59 |
| 2.5.2 | Sistema de reposição de níveis de <i>stock</i> por carregamento e troca de carros..... | 59 |
| 2.5.3 | Distribuição individual diária em dose unitária | 60 |
| 2.5.4 | Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório | 62 |
| 2.5.5 | Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i> | 68 |
| 2.6 | Dispensa de proximidade | 68 |
| 3. | Farmacotecnia | 69 |
| 3.1 | Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis | 69 |
| 3.2 | Reconstituição e diluição de fármacos citotóxicos..... | 72 |
| 3.3 | Preparação de formas farmacêuticas não estéreis..... | 75 |
| 3.4 | Reembalagem..... | 77 |
| 4. | Farmácia clínica..... | 78 |
| 4.1 | Reconciliação terapêutica | 79 |
| 4.2 | Acompanhamento da visita médica | 80 |
| 4.3 | Farmacocinética clínica..... | 80 |
| 5. | Farmacovigilância..... | 81 |
| 6. | Qualidade..... | 82 |
| 7. | Ensaio Clínicos | 83 |
| 8. | Comissões técnicas | 84 |
| 9. | Conclusão..... | 85 |
| 10. | Referências bibliográficas..... | 86 |
| | Apêndice | 88 |
| | Apêndice 1 – Estratégia de pesquisa..... | 88 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 – (a) A estrutura fisiológica do cérebro e neurónios (b) Estrutura fisiológica do cérebro na DA | 3 |
| Figura 2 – Plantas medicinais usadas em vários tipos de demência | 8 |
| Figura 3 – Fluxograma relativo ao processo de seleção de artigos | 10 |
| Figura 4 – Estruturas químicas de dois compostos biologicamente ativos do <i>Crocus sativus</i> | 15 |
| Figura 5 – Estruturas químicas dos ginsenosídeos Rg3(S), Rg3(R), Rg5 e Rk1 | 17 |
| Figura 6 – Estruturas químicas dos constituintes do EGb76..... | 18 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão | 9 |
| Tabela 2 – Lista de estudos elegíveis que comparam diferentes plantas medicinais em doentes com DA | 11 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-------------------|---|
| ACh | Acetilcolina |
| ADAS-Cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale |
| AIM | Autorização de Introdução no Mercado |
| ANF | Associação Nacional de Farmácias |
| AO | Assistente Operacional |
| APOE ₄ | Apolipoproteína E ₄ |
| APP | Proteína Precursora Amilóide |
| AUE | Autorização de Utilização Excepcional |
| A β | Beta Amilóide |
| BCh | Butirilcolinesterase |
| CA | Conselho de Administração |
| CAUL | Certificado de Autorização de Utilização de Lote |
| CCF | Centro de Conferência de Faturas |
| CDR–SB | Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes |
| CFT | Comissão de Farmácia e Terapêutica |
| ChEI | Inibidor da Acetilcolinesterase |
| CHNM | Código Hospitalar Nacional do Medicamento |
| CHUCB | Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira |
| CNP | Código Nacional de Produto |
| CPA | Catálogo de Aprovisionamento Público |
| CTT | Correios de Portugal |
| DA | Doença de Alzheimer |
| DCI | Denominação Comum Internacional |
| DCJ | Doença de Creutzfeldt-Jakob |
| DFT | Demência Frontotemporal |
| DGAV | Direção-Geral de Alimentação e Veterinária |
| DH | Doença de Huntington |
| DIDDU | Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária |
| DLB | Demência de Corpos de Lewy |
| DP | Doença de Parkinson |
| DT | Diretora Técnica |
| DVa | Demência Vascular |
| EGb | Extrato de Gingko Biloba |
| EMA | European Medicines Agency |

| | |
|--------------|---|
| FDA | Food and Drug Administration |
| FDS | Sistema Automático de Reembalagem |
| FEFO | First Expired First Out |
| GSH | Glutathiona |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| LASA | Look- Alike, Sound-Alike |
| LCR | Líquido Cefalorraquidiano |
| MCI | Défice Cognitivo Ligeiro |
| ME | Medicamentos Experimentais |
| MEP | Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| MNSRM | Medicamento Não Sujeito a Receita Médica |
| MNSRM-EF | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia |
| MoCA | Montreal Cognitive Assessment |
| MSRM | Medicamentos Sujeito a Receita Médica |
| MSAR | Máquina Semi-Automática de Reembalagem |
| NTFs | Emaranhados neurofibrilares |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| NMDA | N-metil D-Aspartato |
| NMDARs | Recetores de N-metil D-Aspartato |
| NP | Nutrição Parentérica |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PDA | Adaptador Portátil |
| PKS | Abbott Based Pharmacokinetic System |
| PPCIRA | Comissão de Controlo de Infecção e Resistência Antimicrobiana |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| PVP | Preço de Venda ao Público |
| RAM | Reações Adversas a Medicamentos |
| RCM | Resumo das Características dos Medicamentos |
| ROS | Espécies Reativas de Oxigénio |
| RH | Recursos Humanos |
| SC | Serviços Clínicos |
| SF | Serviços Farmacêuticos |

| | |
|-------|--|
| SGQ | Sistema de Gestão da Qualidade |
| SIGCM | Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento |
| SLH | Serviço de Logística Hospitalar |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | Sistema Nervoso Periférico |
| SNS | Sistema Nacional de Saúde |
| SPMS | Serviços Partilhados do Ministério da Saúde |
| SOD | Superóxido Dismutase |
| TSDT | Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica |
| UCAD | Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados |
| UCI | Unidade de Cuidados Intensivos |
| UAVC | Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais |
| VMER | Viatura Médica de Emergência e Reanimação |

Capítulo 1

1. Introdução

1.1 Demência

A Classificação Internacional de Doenças (ICD 10, OMS, 1992) define demência como uma “síndrome decorrente de doença do cérebro, geralmente de natureza crônica ou progressiva, pela qual há obstrução de múltiplas funções corticais superiores, incluindo memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento”. (1) Globalmente, acredita-se que cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência, com quase 7,7 milhões de novos casos anuais. Embora seja geralmente considerada uma doença de idosos (principal causa de incapacidade entre pessoas com 65 anos ou mais) o número de casos entre 40 e 60 anos está a aumentar. (2,3)

Esta condição está associada a vários fatores e condições de risco, como: déficit no fluxo sanguíneo cerebral, disfunção mitocondrial, dano oxidativo e fatores ambientais, como toxinas presentes nas substâncias de abuso ou poluição do ar. Está também relacionada a vários polimorfismos genéticos e mutações genéticas. (1)

Os sintomas associados à demência apresentam-se de várias maneiras e podem incluir depressão, frustração, esquecimento, perambulação e distúrbios do sono. A progressão lenta exige que o indivíduo receba apoio e assistência adicionais para permanecer em casa ou, no final, ser admitido em instituições residenciais de idosos com atendimento 24 horas. (3)

A demência inclui uma ampla gama de doenças neurodegenerativas que resultam em várias complicações do funcionamento do cérebro, como doença de *Alzheimer* (DA), doença de *Huntington* (DH), doença de *Parkinson* (DP), doença de *Creutzfeldt-Jakob* (DCJ), demência de corpos de *Lewy* (DLB), demência vascular (DVa) e demência frontotemporal (DFT). (1,4)

A DVa é a segunda forma mais comum de demência, depois da DA, entre os idosos e está associada a uma lesão cerebrovascular. (5,6)

A DA é a forma mais comum de demência, com números que devem aumentar drasticamente à medida que a nossa sociedade envelhece, assim, este trabalho irá debruçar-se essencialmente sob esta patologia. (7)

1.2 Doença de Alzheimer

A DA é um distúrbio de evolução lenta e a forma mais comum de demência, sendo a idade o maior fator de risco. Os fatores genéticos podem levar a um aumento da probabilidade de desenvolver-se a doença. Por outro lado, vários fatores ambientais estão associados ao desenvolvimento da DA, incluindo exposição a longo prazo ao silício ou alumínio, exposição crónica a toxinas e traumatismo craniano. A desregulação da homeostase do cobre, zinco e ferro e o *stress* oxidativo nas células cerebrais também são um marco na patogénese da DA. (6–8)

O sintoma clínico primário é uma perda progressiva da função cognitiva que resulta na incapacidade de realizar as atividades da vida diária e na formação de novas memórias. (7,8) A perda de memória é considerada o resultado de uma deficiência do neurotransmissor acetilcolina (ACh). É possível aumentar o nível deste neurotransmissor no cérebro inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase, que divide ou decompõe a substância transmissora. (6)

A patogénese e os mecanismos de progressão da DA permaneçam por esclarecer, contudo os principais sinais neuropatológicos caracterizaram-se por acumulação extracelular de péptido beta amilóide (A β) na forma de placas e emaranhados neurofibrilares (NTFs) intracelulares contendo a proteína tau, levando à perda sináptica, comunicação disfuncional e apoptose das células neuronais, como se pode observar na figura 1. Estes eventos no hipocampo, córtex e núcleo basal levam a défices colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Os sintomas incluem desorientação, agitação, confusão, alucinações, agressividade, paranóia, distúrbios do sono, apatia, afasia, depressão e incontinência urinária. As placas de péptido A β e NFTs são frequentemente encontradas no cérebro de idosos cognitivamente saudáveis, assim, é geralmente aceite que os processos biológicos subjacentes à DA estão presentes por décadas antes da expressão dos sintomas. (4,7,9)

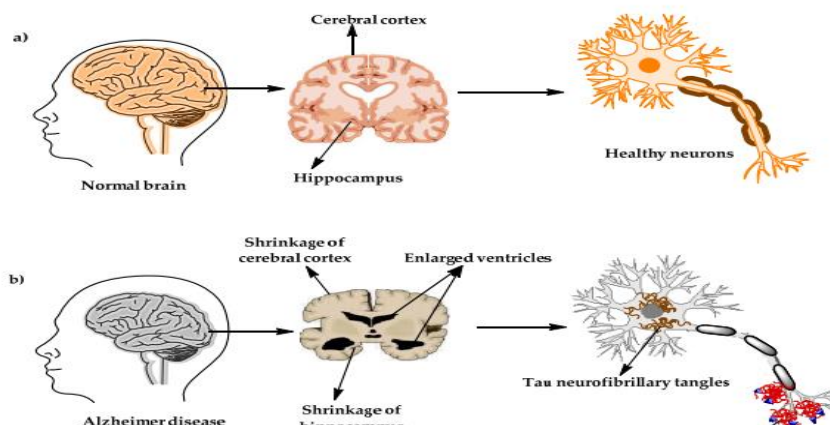


Figura 1 - (a) A estrutura fisiológica do cérebro e neurónios (b) estrutura fisiológica do cérebro na DA (9)

1.2.1 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A fim de compreender completamente os mecanismos pelos quais novas terapias podem combater eficazmente a DA, é necessária uma compreensão da fisiopatologia da doença. Quatro hipóteses que se relacionam entre si, têm sido propostas para tentar explicar a patologia subjacente à DA: a hipótese da cascata amilóide, hipótese da proteína tau, hipótese colinérgica e hipótese da excitotoxicidade. (10,11)

Na hipótese da cascata amilóide há um aumento anormal de proteína precursora amilóide (APP) levando a uma produção anormal de $A\beta$. Nos últimos anos, vários estudos têm indicado que níveis elevados de colesterol intracelular podem afetar o processamento de APP, promovendo a produção de $A\beta$. Esta produção anormal produz uma cascata amiloidogénica que leva a perdas neuronais, danos sinácticos e formação de placas senis de péptido $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. Uma hiperfosforilação da proteína tau ocorre a jusante na cascata amiloidogénica, ocorrendo uma acumulação de emaranhados neurofibrilares em corpos celulares de neurónios, impedindo a normal funcionalidade, levando à hipótese da proteína tau. (12,13)

De acordo com a hipótese colinérgica, postulou-se que a DA ocorria devido à diminuição da síntese de ACh. Esta é a hipótese mais antiga conhecida e as terapias atualmente disponíveis para a DA são principalmente baseadas nela. Esta hipótese baseia-se no fato de que os neurónios colinérgicos utilizam a ACh para processos cognitivos do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), além de modular várias funções neurais importantes. Em última instância, a perda de neurónios colinérgicos

ocorre numa etapa mais tardia da cascata neurodegenerativa e parece ser agravada por processos de excitotoxicidade, como uma sobreexposição ao glutamato ou sobre estimulação de recetores de N-metil D-Aspartato (NMDARs). A excitotoxicidade desempenha um papel importante na perda neuronal progressiva da DA, resultado de um influxo excessivo de cálcio nas células. (11,14)

1.2.2 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

A DA é diagnosticada principalmente com base nos parâmetros que incluem o histórico médico (género, história familiar, depressão, traumatismo craniano, idade, défice de vitamina B12, doenças cardiovasculares, concentrações de apolipoproteína E4 (APOE4), baixa atividade cognitiva e física, colesterol alto, obesidade e diabetes) do utente e de observações comportamentais. Além disso, a presença ou ausência de condições neuropsicológicas e neurológicas características, também são levadas em consideração, e testes funcionais devem ser realizados para caracterizar o estágio da DA. (11)

1.2.2.1 Critérios de avaliação: Critérios *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* de classificação para demência devida a *Doença de Alzheimer*

Em 1984, o NINCDS-ADRDA estabeleceu critérios de diagnóstico clínico para a DA. Estes critérios incluem: (1) DA provável, que pode ser diagnosticada por demência confirmada por testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória, atividade de vida diária prejudicada e outros sintomas como afasia (distúrbio da linguagem), apraxia (distúrbio das habilidades motoras) e agnosia (perda de percepção). Todos esses sintomas podem começar a partir dos 40-90 anos, com a ausência de quaisquer doenças sistémicas ou cerebrais, (2) a possível DA pode ser aplicada na ausência de distúrbios neurológicos, psiquiátricos e na presença de outra doença sistémica ou cerebral, mas não são a causa primária de demência, e (3) DA definida, que é confirmada por confirmação histopatológica obtida de uma biópsia ou autópsia.

Em 2011, os critérios NINCDS-ADRDA de 1984 foram revistos para uma maior especificidade e sensibilidade no diagnóstico da DA. Os novos critérios propostos incluem demência DA provável e possível com critérios clínicos e DA provável ou possível com evidência fisiopatológica para fins de pesquisa, além de biomarcadores clínicos. (9)

1.2.2.2 Fases clínicas da Doença de Alzheimer

O aparecimento clínico da doença pode ser dividido em três períodos gerais: fase pré-clínica, Déficit Cognitivo Ligeiro (MCI) e demência devida à DA.(15)

Inicialmente, a fase pré-clínica, é caracterizada por uma leve perda de memória e alterações patológicas precoces no córtex e hipocampo. Esta fase é marcada pelo desenvolvimento gradual de agregados insolúveis do péptido A β com estrutura monomérica, acumulando-se em neurónios e sinapses. Estes agregados só podem ser produzidos em condições patológicas por células nervosas que contêm a proteína tau anormal. Estas alterações ainda não são detetadas, usando os métodos atuais de diagnóstico. Podem durar vários anos sem alteração funcional nas atividades diárias e ausência de sinais e sintomas clínicos da DA. (9,16,17)

Numa segunda fase pré-clínica existem biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), hipometabolismo no giro cingulado posterior, um aumento da proteína tau e uma diminuição cortical passa a ser detetável. (18) A evolução da pesquisa de biomarcadores *in vivo*, tornou-se um importante foco de pesquisa de terapias potenciais para a prevenção secundária da DA. (19,20)

Num terceiro e último estágio, o indivíduo poderá realizar testes de avaliação cognitiva como o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e o *Mini-Mental State Examination* (MMSE), onde se verifica um decréscimo da função cognitiva. Há também um aumento de biomarcadores. (18)

Posteriormente, os resultados dos testes cognitivos realizados pelo doente estarão abaixo da média e os biomarcadores encontram-se positivos para o péptido A β , o que indica uma alta probabilidade de que o MCI seja devido à DA. Há também um decréscimo da memória, atenção, linguagem e execução de tarefas. (19)

Em indivíduos com risco genético tem de dar-se relevância à idade, história familiar de um parente de primeiro grau e ao genótipo APOE4. Geralmente, indivíduos com início antes dos 65 anos são considerados como tendo DA de início precoce e aqueles com início após os 65 anos são considerados como tendo início tardio. Avanços recentes em técnicas de neuroimagem, análises de LCR e de outros biomarcadores permitem o estudo dos processos patofisiológicos da DA *in vivo*. Achados *post mortem* continuam a ser o *golden standard* para o diagnóstico da DA. (18,21)

1.2.2.3 Medidas de avaliação da Doença de Alzheimer

Várias tarefas podem ser atribuídas pelo médico especialista para analisar as habilidades cognitivas do indivíduo, como resolução de problemas, avaliação da memória, capacidade de pensamento e uso da linguagem. O diagnóstico de demência é realizado através de testes que avaliam a função cognitiva, devendo os sintomas cognitivos e/ou comportamentais afetar, pelo menos, dois dos seguintes domínios gerais: incapacidade para lembrar nova informação, discernimento alterado, incapacidade visuoespacial, incapacidade para desempenhar funções de linguagem ou alterações de personalidade ou comportamento. (11,15,22,23)

Atualmente, existem protocolos de diagnóstico padronizados fornecidos por várias organizações médicas, facilitando o processo de detecção da DA. A *Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes* (CDR–SB) é uma ferramenta que avalia a progressão da doença e a gravidade da demência. A *Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) avalia o nível de disfunção cognitiva na DA. O uso da ADAS-Cog foi desenvolvido para avaliar a função cognitiva em indivíduos com DA moderada a grave. (24,25)

1.3 Tratamento da Doença de Alzheimer

1.3.1 Tratamento convencional

Embora a DA seja um problema de saúde pública, no momento, existem apenas duas classes de medicamentos aprovados para o tratamento da DA, incluindo inibidores da acetilcolinesterase (ChEI) e antagonistas dos NMDARs. Vários processos fisiológicos na DA destroem as células produtoras de ACh que reduzem a transmissão colinérgica através do cérebro. (9,26)

Os ChEI são classificados como reversíveis, irreversíveis e pseudo-reversíveis e agem bloqueando as enzimas colinesterase (ACh e butirilcolinesterase (BCh)), o que resulta no aumento dos níveis de ACh na fenda sináptica. Dentro da classe dos ChEI reversíveis, encontram-se os medicamentos atualmente aprovados por agências reguladoras (*Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA)) para tratar as manifestações cognitivas da DA e melhorar a qualidade de vida dos utentes como o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina. Esta classe de fármacos é utilizada numa fase inicial da doença. A tacrina foi o primeiro dos ChEI aprovados

para o tratamento da DA em 1993, mas o seu uso foi abandonado devido à alta incidência de efeitos secundários, incluindo hepatotoxicidade. (26–28)

Os ChEI ao aumentarem a atividade de ACh no SNP, contribuem para o desenvolvimento de efeitos secundários, tais como, náusea, desconforto gastrointestinal e diarreia. Pode também ocorrer fraqueza muscular, síncope e perda de peso significativa, contudo, não é tão frequente. Os efeitos secundários colinérgicos periféricos são mais acentuados na rivastigmina. (27,29,30)

A superativação dos NMDARs leva a níveis crescentes de influxo de cálcio, que promove a morte celular e disfunção sináptica. Usados numa fase mais avançada da doença, os antagonistas de NMDARs, como a memantina, previnem a superativação dos NMDARs-glutamato e, portanto, o influxo de cálcio, restaurando a atividade normal. (31,32) No entanto, a memantina apresenta com maior frequência e incidência dor de cabeça, obstipação, tonturas, sonolência e hipertensão, como efeitos secundários. (33)

Embora estas duas classes tenham efeito terapêutico, são apenas eficazes no tratamento dos sintomas da DA. (9)

1.3.2 Plantas medicinais: Potencial para o tratamento da demência

As terapias convencionais têm muitos efeitos colaterais e não conseguem melhorar o declínio cognitivo, por sua vez, os produtos naturais e as intervenções não farmacológicas parecem ser abordagens alternativas promissoras e seguras com impacto benéfico nos comportamentos cognitivos. (2,4)

Nos últimos anos, as formulações à base de plantas ganharam importância comercial e científica significativa. As plantas medicinais usadas na demência apresentam mecanismos variados, incluindo efeitos na formação de placas A β , ACh, α e β -secretase, NMDARs, níveis de glutathione e fluxo sanguíneo cerebral. As plantas medicinais possuem fitoconstituintes que melhoram a função cognitiva e atuam como neuroprotetores. (2,4,11) A figura 2 mostra plantas medicinais referidas na literatura para uso em diferentes tipos de demência.

Componentes fitoquímicos como taninos, esteróis, flavonóides, alcalóides, ligninas, triterpenos e polifenóis são responsáveis pelas atividades farmacológicas da planta, como antioxidantes, anticolinesterase, anti-inflamatórios e efeitos anti-

amiloidogénicos, tendo um efeito notável sobre o paciente na melhoria das funções de memória devido ao aumento da atividade da colinesterase no cérebro.(11,34,35)

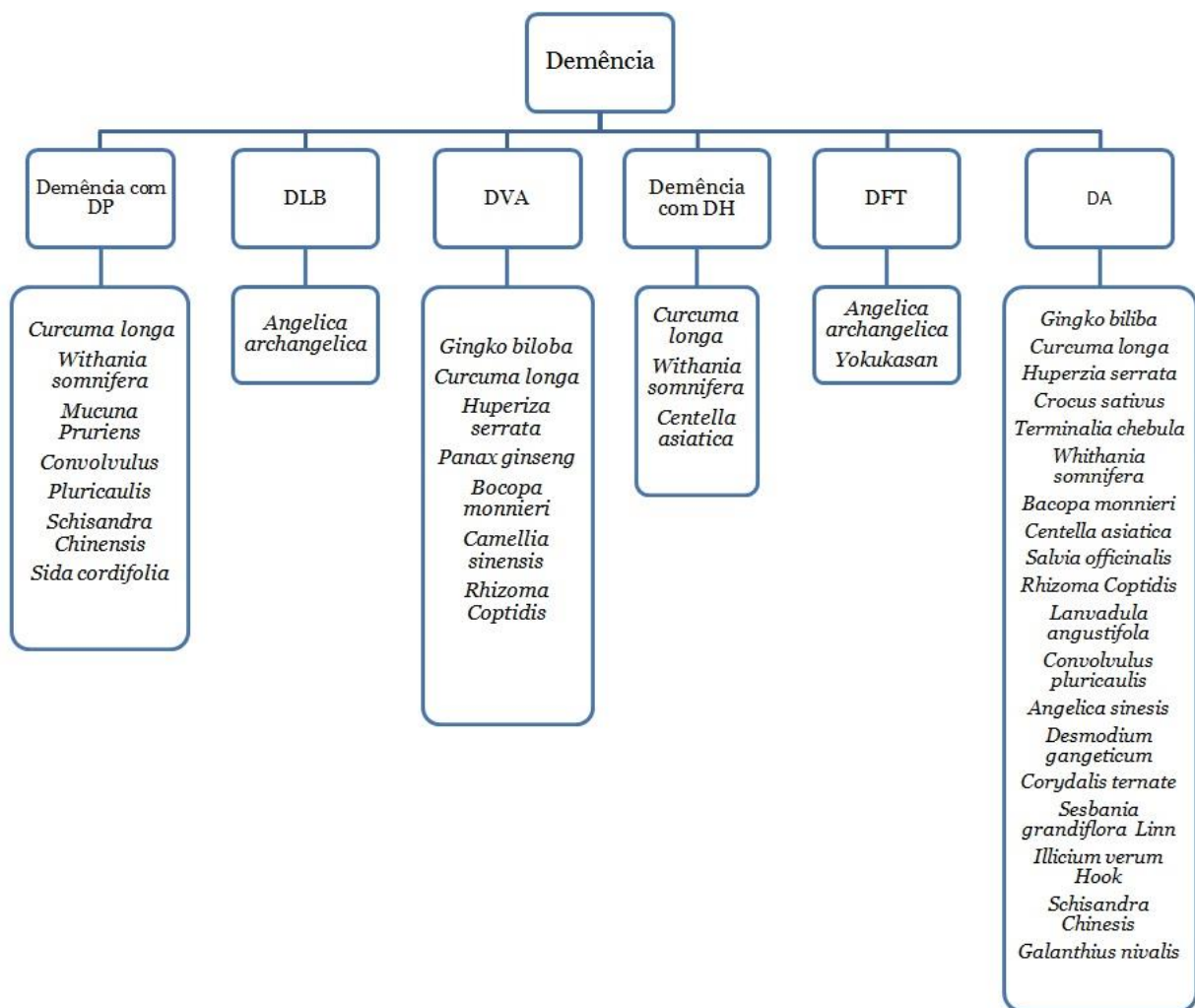


Figura 2 - Plantas medicinais usadas em vários tipos de demência (adaptado de (4))

2.Objetivos

A presente revisão sistemática tem como principal objetivo rever e sintetizar a informação existente sobre plantas medicinais usadas como terapia na DA e em outras demências. A prevalência das demências tem acompanhado o aumento da esperança média de vida, tornando-se assim, uma das principais doenças da atualidade. A terapia natural surge como uma alternativa à terapêutica farmacológica existente, para o controlo sintomático da doença, com eventual diminuição dos efeitos secundários.

3. Métodos

3.1 Estratégia de pesquisa

Recorrendo a três bases de dados (PubMed, PubMed PMC e B-on), para pesquisa de artigos, foi realizada uma revisão da literatura. A pesquisa restringiu-se a artigos na língua inglesa, publicados entre 1 de Janeiro de 2000 a Abril de 2022, inclusive. Foram considerados artigos que disponibilizassem o texto integral, após leitura do título e *abstract*. Foram usadas combinações das seguintes palavras-chave: “*Alzheimer’s disease*”; “*dementia*” e “*medicinal plants*”. A estratégia de pesquisa utilizada encontra-se detalhada no Apêndice 1.

3.2 Critérios de elegibilidade

A tabela 1 mostra os critérios de inclusão e exclusão utilizados na escolha dos artigos. A seleção dos artigos teve como base o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), constituído por uma *checklist* com 27 itens e um fluxograma de 4 etapas (figura 3). (36)

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão

| Critérios de inclusão |
|--|
| Ensaio clínico e estudos clínicos |
| Estudos originais, longitudinais, retrospectivos, prospectivos ou transversais |
| Estudos em língua inglesa |
| Estudos que avaliem a eficácia de plantas medicinais em humanos |
| Estudos em adultos com idade superior a 50 anos |
| Estudos em pessoas com demência e/ou DA, sem outras comorbilidades associadas |
| Estudos publicados entre 1 de Janeiro de 2000 e Abril de 2022, inclusive |
| Critérios de exclusão |
| Revisões de literatura; revisões sistemáticas; <i>case-reports</i> e meta-análises |
| Estudos descritos em outros idiomas que não o inglês |
| Estudos realizados <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> |
| Estudos anteriores ao ano de 2000 |
| Estudos realizados em animais |
| Estudos em adultos com idade inferior a 50 anos e/ou saudáveis |
| Estudos com patologias associadas: depressão; doenças cardiovasculares; diabetes; ansiedade; distúrbios gastrointestinais e outras doenças (hepáticas ou renais) e medicação psicotrópica ou outro tipo de medicação que possa influenciar os níveis plantas em estudo |

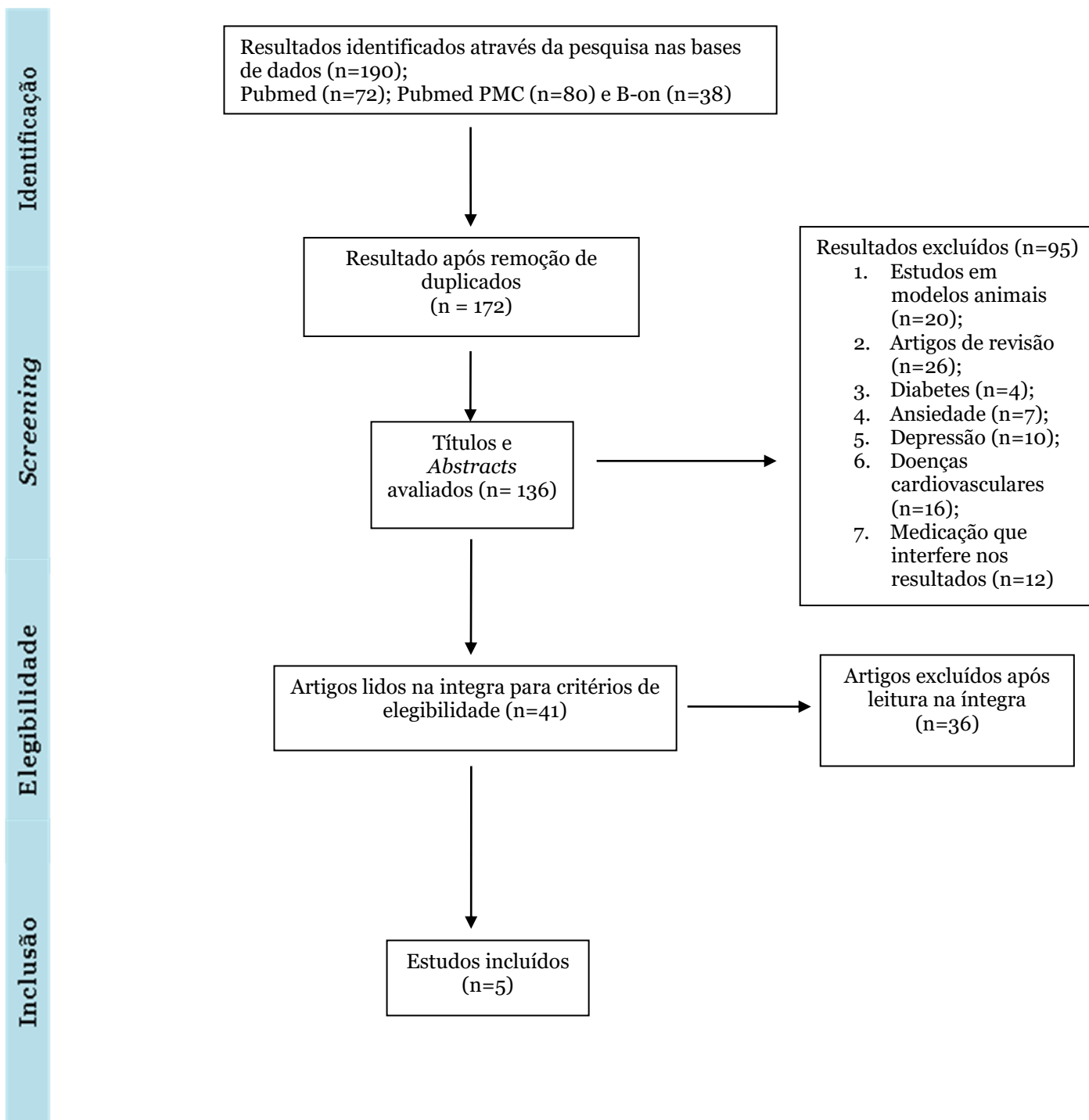


Figura 3 - Fluxograma relativo ao processo de seleção de artigos (36)

4. Resultados

Na tabela 2 estão apresentados os principais dados dos estudos clínicos seleccionados pela estratégia de pesquisa utilizada. Seguidamente à tabela, nesta secção, estão incluídos outros resultados relevantes, que complementam a informação descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Lista de estudos elegíveis que comparam diferentes plantas medicinais em doentes com DA

| Referência | Número e género | Idade | Crítérios de diagnóstico | Dosagem (via oral) | Grupo controlo | Duração (semanas) | Tipo de demência | Tipo de planta medicinal |
|---------------------------------------|--|-------|--------------------------|---|----------------|-------------------|------------------|--------------------------------|
| Tsolaki <i>et al.</i> , (2016)(37) | 35 (ambos) | 70 | MMSE | NE ⁽¹⁾ | placebo | 52 | DA | <i>Crocus sativus</i> (açafão) |
| Tajadini <i>et al.</i> , (2014) (38) | 42 (ambos) | ≥50 | ADAS-Cog e CDR-SB | 500 mg 3id | placebo | 12 | DA | <i>Davaie Loban</i> |
| Hyeok Heo <i>et al.</i> , (2012) (39) | 40 (20% feminino, 80% masculino) | ± 73 | ADAS-Cog e MMSE | Múltiplas doses: 1,5 g; 3 g e 4,5 g/dia | placebo | 24 | DA | <i>Ginseng</i> (SG-135) |

| | | | | | | | | |
|---|---|------|-----------------|------------|-------------------------|----|----|--|
| Akhondzadeh <i>et al.</i> , (2010) (40) | 54 (ambos) | ± 73 | ADAS-Cog e MMSE | 30 mg/dia | donepezilo 10 mg/dia | 22 | DA | <i>Crocus sativus</i> (açafrão) |
| McCarney <i>et al.</i> , (2008) (41) | 176 (70% feminino, 30% masculino) | 79 | ADAS-Cog | 120 mg/dia | placebo | 24 | DA | <i>Gingko biloba</i> (EGb 761) ⁽²⁾ |

(1) NE: Não especificado

(2) EGb: Extrato de *Gingko biloba*

O estudo realizado por Tsolaki *et al.*, demonstrou uma melhoria significativa a nível da cognição, nos utentes com DA leve em que foi administrado *Crocus sativus*. A avaliação, através do teste MMSE e da análise estatística, após 52 semanas, apresentou resultados bastante positivos relativamente aos resultados do grupo controlo, em que a alteração foi negativa a nível estatístico e do teste de MMSE ($p=0,01$). O teste MoCA em ambos os grupos não demonstrou alterações significativas. Os resultados dos potenciais auditivos (P300), como a latência, foram melhores nos utentes em que foi administrado *Crocus sativus*. No grupo que recebeu placebo houve um aumento da latência e diminuição da amplitude. Através de ressonância magnética, observou-se uma diminuição de volume a nível do giro temporal inferior esquerdo, nos utentes que receberam *Crocus sativus*. (37)

Os efeitos do *Crocus sativus* foram também demonstrados através de um estudo levado a cabo por Akhondzadeh *et al.*(40) Neste estudo, verificou-se através da avaliação realizada pelo ADAS-Cog, que no fim de 22 semanas, tanto o grupo que recebeu *Crocus sativus*, como o grupo que recebeu donepezilo, não se verificaram alterações no tratamento. Com recurso ao teste CDR-SB, observou-se também que não houve nenhuma diferença significativa na alteração da pontuação. Pela análise estatística ($0,77\pm 0,97$ (média \pm desvio padrão) e $-0,83\pm 0,95$ para o *Crocus sativus* e donepezilo, respetivamente) verifica-se também que não há diferença significativa entre os dois tratamentos. Nas doses administradas (30 mg/dia), o *Crocus sativus* demonstrou ter uma eficácia equiparável ao donepezilo (10 mg/dia). Os efeitos adversos foram leves a moderados, com exceção de vómitos, que ocorreram mais significativamente no grupo com donepezilo. (40)

Tajadini *et al.* realizaram um estudo sobre o efeito da *Davaie Loban*, durante 12 semanas, em utentes com DA leve a moderado. Inicialmente, através da avaliação ADAS-Cog e do CDR-SB não se verificaram alterações significativas entre o grupo experimental e o grupo controlo. A partir da quarta semana, em ambos os testes, verificaram-se diferenças significativas entre os dois grupos, sendo que, o grupo em que foi administrado *Davaie Loban* obteve melhores resultados em relação ao grupo controlo. Verificou-se também, que o *Davaie Loban* tem efeitos positivos a nível da memória. Como efeitos adversos foi verificado em um utente com *Davaie Loban* dor de estômago e um caso de náuseas no grupo controlo. (38)

Um estudo realizado por Hyeok Heo *et al.*, durante 24 semanas, demonstrou o efeito do *Ginseng* na DA moderada a grave. Os utentes foram divididos aleatoriamente em

quatro grupos onde se administraram diferentes doses de *Ginseng*: baixa dose (1,5 g/dia), dose intermediária (3 g/dia), alta dose (4,5 g/dia) e placebo. Em relação aos perfis neuropsicológicos, foram encontradas melhoras significativas entre as avaliações basais e de seguimento no ADAS-Cog e MMSE no grupo que recebeu a dose 4,5 g/dia.

A pontuação do ADAS-Cog nos utentes tratados com 1,5 g/dia mostraram $44,3 \pm 13,6$ em 12 semanas e $29,0 \pm 20,8$ em 24 semanas.

No entanto, o tratamento com 3 g/dia apresentou $44,3 \pm 13,6$ em 12 semanas e $35,1 \pm 15,7$ em 24 semanas. A pontuação média do ADAS-Cog dos utentes do grupo 4,5 g foi $27,4 \pm 22,2$ em 12 semanas ($p=0,028$) e $28,5 \pm 23,3$ em 24 semanas ($p=0,028$), enquanto no grupo controlo foi $29,0 \pm 10,7$ ($p=0,508$) e $26,1 \pm 11,6$ ($p=0,465$). Apenas os utentes que receberam a dose 4,5 g apresentaram melhoria significativa na pontuação do MMSE.

Com a dose de 4,5 g/dia verifica-se uma melhoria a nível cognitivo e não cognitivo. No acompanhamento de 24 semanas, quatro pacientes em cada grupo queixaram-se de efeitos adversos como, cefaleia, palpitação e irritabilidade, foram observados no grupo *Ginseng*. No grupo controlo, os efeitos secundários, basearam-se em cefaleias e náuseas. (39)

Com o estudo de McCarney *et al.*, verificou o efeito da *Gingko biloba* na DA leve a moderada. Através da análise feita através do ADAS-Cog não se verificaram efeitos significativos entre os utentes que tomaram 120 mg *Gingko biloba* durante 24 semanas e os que tomaram placebo. Os resultados do teste do ADAS-Cog foram bastante similares em ambos os grupos. Foram verificados efeitos adversos em ambos os grupos, sendo que, no grupo *Gingko biloba* a maioria foi a nível muscular e no grupo controlo foram a nível respiratório e gastrointestinal. (41)

5. Discussão

De um modo geral, podemos observar uma tendência para um declínio cognitivo em doentes com DA. Os utentes que se encontravam nos grupos dos estudos eram detentores de DA leve, DA leve a moderada e DA moderada a grave. Num estágio leve ou inicial da DA, vários sintomas começam a aparecer como perda de concentração e

memória. Num estágio de DA moderada, áreas do córtex cerebral são afetadas, o que resulta num aumento pronunciado da perda de memória. (9,42)

A eficácia clínica foi avaliada através do efeito na função cognitiva, mais precisamente a memória, medido pela aplicação de escalas de avaliação cognitiva: MMSE, ADAS-Cog e CDR-SB.

O efeito nos níveis de biomarcadores de deposição amilóide (A β no LCR) e de lesão neuronal (t-tau e p-tau no LCR) não foram incluídas em nenhum estudo. Contudo, são necessários para elucidar a correlação entre a melhoria da cognição e alterações fisiopatológicas.

Nos estudos realizados com o *Crocus sativus*, verifica-se que este composto natural pode inibir o progresso da demência e, portanto, pode ser útil na DA. (37) Este efeito pode dever-se ao fato de este composto conter agentes voláteis farmacologicamente ativos e importantes. De entre os vários compostos ativos, destacam-se as crocinas e as crocetinas (figura 4). Estes dois compostos são responsáveis por uma variedade de efeitos protetores, conferindo assim, ao *Crocus sativus*, propriedades anti-inflamatórias e um aumento da atividade cerebral, da capacidade de aprendizagem e de memória. (43,44)

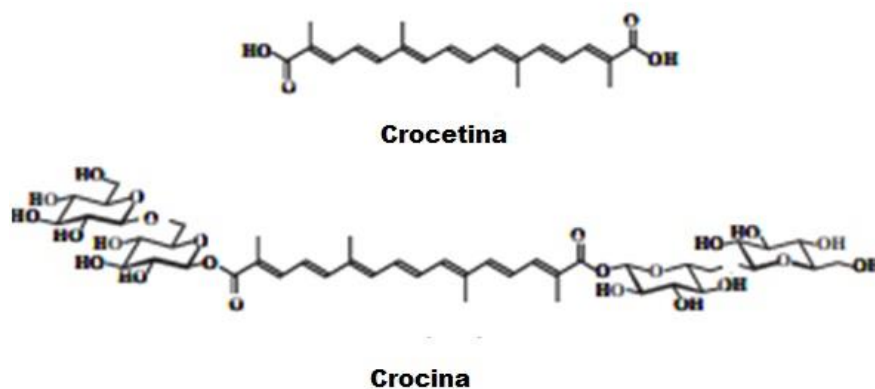


Figura 4 – Estruturas químicas de dois compostos biologicamente ativos do *Crocus sativus* (adaptado de (43))

Estudos indicam que, devido à presença de crocinas e crocetinas e devido à sua composição em compostos fenólicos e flavonóides, o *Crocus*, possui um efeito antioxidante, sendo assim, capaz de remover espécies reativas de oxigênio (ROS).

As alterações no cérebro a nível do giro temporal inferior esquerdo e na latência do P300 também podem ser detectados após a implementação do tratamento com *Crocus*. Há também uma melhoria na plasticidade da transmissão sináptica nos circuitos neuronais, um mecanismo neuronal envolvido nos fenómenos de aprendizagem e memória. A promoção da potenciação a longo prazo, a atividade anti-amiloidogénica, a ação inibitória sobre a atividade da ACh, as potentes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são propostas para explicar a sua ação na cognição. (37,40,45).

A dose administrada de extrato de *Crocus sativus* demonstrou ter eficácia semelhante ao donepezilo (ChEI), no tratamento de DA leve a moderada. O estudo de fase II realizado fornece evidências do possível efeito terapêutico do extrato de *Crocus sativus* na DA, sendo bem tolerado durante todo o tempo de estudo. (40)

O *Ginseng* (SG)-135 é um novo complexo ginsenosídeo, formado pelo tratamento térmico do *Ginseng* em bruto a altas temperaturas (120 °C por 3 horas), sendo a atividade biológica do SG-135 relatada como mais potente. A eficácia clínica do *Ginseng* (SG)-135 na função cognitiva em utentes com DA moderada a grave, foi confirmada com doses mais altas (4,5 g/dia). (39) Estas doses mostraram uma melhoria cognitiva em 12 semanas, que se manteve ao longo de 24 semanas.

A melhoria na função cognitiva após o tratamento com *Ginseng* apoia os estudos que indicam que os ginsenosídeos Rg3(R), Rg3(S), Rg5/Rk1, representados na figura 5, têm efeitos no aumento da memória devido às suas ações neuroprotetoras contra a excitotoxicidade. O ginsenosídeo Rg3(S), parece ser o mais potente, e tem uma influência na resposta à dose administrada. A lipossolubilidade do ginsenosídeo Rg3, confere-lhe a capacidade de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica. Estudos indicam, que a excitotoxicidade induzida pelo glutamato ou pelo N-metil D-Aspartato (NMDA) foi drasticamente inibida pelos três ginsenosídeos. (46) Contudo, o Rg3(S) e Rg5/Rk1, mostraram uma inibição mais potente que o Rg3(R). Assim, o Rg5/Rk1 e o Rg3(S) poderão ter potencial clínico terapêutico, na perda de memória em desordens neurodegenerativas, como a DA.

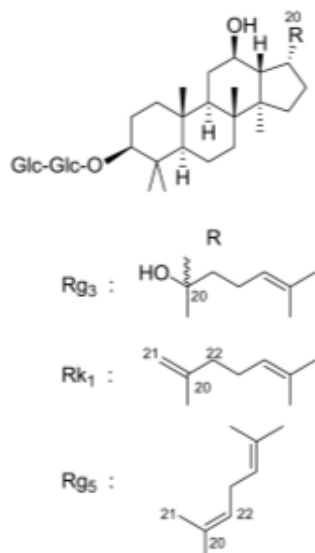


Figura 5 – Estruturas químicas dos ginsenosídeos Rg3(S), Rg3(R), Rg5 e Rk1 (46)

Não obstante, um estudo pré-clínico, mostrou os efeitos anti-neuroinflamação de Rb1, em que Rb1 reverteu a perda do comportamento de aprendizagem e memória na DA. (47)

Um estudo maior de biomarcadores, mais longo e controlado por placebo é essencial para confirmar os efeitos do *Ginseng* e esclarecer o mecanismo de ação para determinar, se pode ser usado como um simples estimulante cognitivo ou como um agente anti-amilóide ou neuroprotetor em regime modificador da doença. (39)

Vários estudos demonstram que a *Ginkgo biloba* (EGb 761) tem uma influência positiva, a nível do declínio cognitivo e da progressão da DA, especialmente nos estágios iniciais. (48–51) Os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores são devido, principalmente, ao fato de a *Ginkgo biloba* ter na sua constituição flavonóides e terpenóides, sendo as suas estruturas químicas visíveis na figura 6. (52,53) O efeito neuroprotetor da *Ginkgo biloba* foi validado em vários estudos. (48,54–56) Os terpenóides (ginkgolídeos, bilobalídeo) e em alguns casos uma fração de flavonóides demonstraram contribuir para o efeito neuroprotetor do EGb 761. (57)

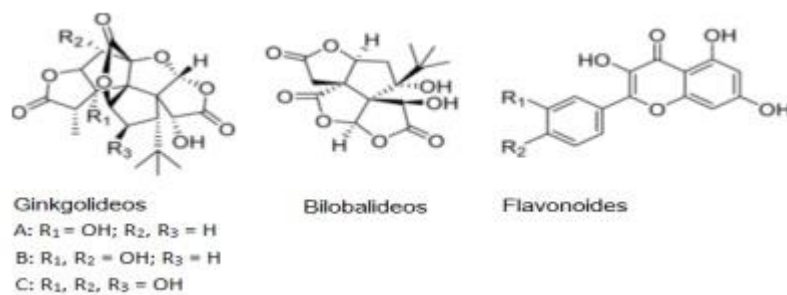


Figura 6 – Estruturas químicas dos constituintes do EGb 761 (adaptado de (53))

Foi também demonstrado que pode normalizar os receptores de ACh no hipocampo e estimular a atividade do neurotransmissor levando à melhoria da aprendizagem e da memória na DA. O EGb tem a capacidade de proteger as células cerebrais contra a toxicidade relacionada com as placas A β , afeta a acumulação de ROS, disfunção mitocondrial e apoptose. (45,58)

A interação A β com diferentes iões de metais de transição, nomeadamente cobre, ferro e zinco, pode influenciar a sua oligomerização. O EGb possui propriedades quelantes do ferro, que podem inibir a formação de fibrilas A β . Os flavonóides, ginkgolídeos e bilobalídeos são os responsáveis pelo efeito do EGb na agregação A β . (59,60)

O EGb demonstrou também regular a fosforilação oxidativa mitocondrial, contra o *stress* oxidativo induzido por A β . A propriedade de eliminação de radicais livres do EGb, é um fator importante, sendo que, pode melhorar a tolerância celular contra o *stress* oxidativo, protegendo as células neuronais contra o dano oxidativo comumente associado a doenças neurodegenerativas, como a DA. A principal fração ativa e responsável pela atividade antioxidante no EGb são os flavonóides. (61) Outros estudos, propuseram que as propriedades antioxidantes dos flavonóides, consiste na eliminação de ROS, aumento de proteínas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e a glutatona (GSH). (52,62,63)

Nos distúrbios neurodegenerativos, os neurónios sofrem apoptose em resposta a danos no DNA, o que leva ao comprometimento da função neurológica. Concentrações detetáveis no SNC de flavonóides e de ginkgolídeos, devido ao fato de ambos conseguirem atravessar a barreira hematoencefálica, mostram que estes compostos podem proteger os neurónios contra a apoptose. (64,65)

A eficácia do EGb não é isenta de controvérsia para a DA e é suportada por vários estudos (66–69), em que não há melhorias visíveis em indivíduos com demência. No estudo feito por McCarney *et al.* (41), não se obtiveram resultados significativos, verificando-se a possível falta de evidência na eficácia do EGb, na demência leve a moderada. No entanto, a eficácia clínica do EGb761 permanece indefinida.

Vários fatores, como a sensibilidade da população, grau de demência, tipo de avaliação usada para medir a eficácia e doses, podem interferir na eficácia do EGb na prática clínica. (52) No geral, uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes aos efeitos neuroprotetores do EGb pode contribuir para uma melhor compreensão da eficácia e da sua complexidade, podendo ser útil para a concepção de estratégias terapêuticas na prática clínica futura.

A *Davaie Loban* é uma mistura de plantas como *Cyperus rotundus L.* (tiririca), *Zingiber officinale* (gengibre), *Acorus calamus L.* (açoro), *Piper nigrum L.* (pimenta preta) e *Boswellia carterii*.

Pela primeira vez, Tajadini *et al.* (38), desenvolveram um estudo, com o objetivo de investigar a eficácia clínica da *Davaie Loban* em indivíduos com DA leve a moderada. (38) Ao ser um estudo pioneiro, não é possível comparar os resultados obtidos com os de outros estudos.

Sobre cada planta que o *Davaie Loban* contém, existem evidências sobre os efeitos na cognição e memória. *P. nigrum L.* consegue inibir a atividade da ACh, possui atividade antioxidante e confere neuroproteção. (70) *C. rotundus L.* possui um efeito anticolinesterase. (71) *Zingiber* também tem propriedades antioxidantes, inibe a atividade da ACh e confere proteção contra toxicidade amilóide, na DA. (38) *A. calamus L.* possui efeitos colinérgicos e atividade antioxidante. (72) O *B. carterii* possui ação antioxidante e efeitos colinérgicos. (73) Os componentes do *Davaie Loban* atuam principalmente através da atividade anticolinesterase e antioxidante e proteção contra a toxicidade amilóide, deduz-se assim, que os principais mecanismos de ação do *Davaie Loban* na DA é um efeito colinérgico, atividade antioxidante e redução da toxicidade amilóide. Esses componentes podem exercer efeitos farmacológicos sinérgicos e aditivos. O efeito anti-demência do *Davaie Loban* é moderado sem qualquer efeito adverso.

São necessários mais estudos em seres humanos, com acompanhamentos mais longos e comparação com outros fármacos usados em demência, como a DA. Contudo, a boa pontuação de ADAS-Cog e CDR-SB, sem efeitos secundários graves em utentes com DA leve a moderada, considera este, um composto farmacologicamente promissor. (38)

Em suma, um pequeno número de participantes nos estudos é um fator limitante, visto que, reduz a precisão das análises estatísticas. Embora as características basais dos grupos controlo e dos grupos experimentais nos estudos possam ser semelhantes (idade, género e medidas neuropsicológicas), é provável que outros fatores de risco sejam diferentes, o que limita também cada um dos estudos.

O método de avaliação CDR-SB é sensível para detectar a progressão da doença, sendo mais adequado para avaliar populações com MCI. Contudo, a capacidade em de detectar consistentemente um efeito do tratamento em ensaios clínicos é limitada.

O ADAS-Cog e o MMSE são medidas de cognição global, mas não avaliam o impacto da cognição em funções desempenhadas diariamente. A utilização do ADAS-Cog pode ter influência na avaliação dos resultados, visto que, em populações de indivíduos com doença em estágio mais ligeiro, principalmente MCI, poderá não ter a sensibilidade necessária para avaliar adequadamente o declínio cognitivo, uma vez que esta escala foi elaborada com o objetivo de avaliar estadios de doença ligeiro-moderado. (41,74,75) Isto é visível no estudo com a *Gingko biloba*, onde se usou o ADAS-Cog como método de avaliação, podendo assim residir neste parâmetro, uma limitação do estudo. (41)

É importante destacar a necessidade de identificar novos métodos com uma escala integrada que possa avaliar a cognição e a função, que seja confiável e sensível para detectar alterações cognitivas e funcionais nos utentes em estudo, e que possa ser interpretada de forma significativa em um amplo espectro de doenças. Isso permitirá o reconhecimento uniforme dos potenciais efeitos do tratamento em utentes com DA em ensaios clínicos.

Em relação a esta revisão é de ressaltar que os critérios de exclusão usados, as patologias concomitantes, limite de idade e ensaios clínicos, limitaram a escolha de artigos elegíveis para este estudo.

Para que em futuras investigações se possam contornar estas lacunas é necessário alargar a duração dos ensaios clínicos, aumentar o número de participantes em estudo e rever as metodologias dos estudos.

6. Conclusão

Nesta revisão de literatura, o objetivo foi elucidar sobre os efeitos benéficos na demência e na DA, de algumas plantas medicinais, visto que, a fitoterapia tem sido amplamente utilizada para melhorar o tratamento dos sintomas de demência e melhorar a função cognitiva em indivíduos com DA.

As plantas medicinais ao possuírem compostos farmacologicamente ativos e conseguirem minimizar os efeitos secundários, tornam-se potenciais agentes na prática clínica.

Esta revisão permitiu-nos debruçar sobre a potencialidade dos constituintes presentes em determinadas plantas medicinais tanto na terapêutica da DA como em outras demências. A nível da DA, verifica-se nesta revisão, que as plantas medicinais possuem características antiapoptóticas e antioxidantes, o que confere neuroproteção. Têm também a capacidade de inibir a secreção de A β , suprimir o *stress* oxidativo e a apoptose induzida pela A β .

Estas plantas podem ser utilizadas em monoterapia ou mesmo como terapêutica adjuvante em associação com outros fármacos. A investigação a ser realizada apresenta uma importante implicação na prática clínica.

Tendo em conta a análise de dados decorrentes dos cinco estudos elegíveis, parece haver uma melhoria contínua a nível da memória dos utentes com DA, relativamente aos grupos placebo. Em comparação com a terapia farmacológica instituída atualmente, foi também possível demonstrar a eficácia do *Crocus sativus* em comparação com o donepezilo. Nesse sentido, a fitoterapia pode ter o potencial de superar as limitações da medicina convencional.

Foi também observada, que em estadios iniciais as plantas medicinais têm um maior impacto a nível de parâmetros sociais e demográficos.

A realização de ensaios clínicos controlados e randomizados em larga escala, poderá ser útil para avaliar a eficácia dos fitoconstituintes na DA e outras demências. A identificação de biomarcadores para a realização de um diagnóstico precoce da DA é essencial para o desenvolvimento de novas terapias modificadoras de doença e estratégias de tratamento. Neste contexto, a crescente acessibilidade a métodos, altamente sensíveis e específicos, para a quantificação de fitoconstituintes abre portas para estudos futuros.

É crucial um maior desenvolvimento de estudos *in vivo*, visto que, as evidências clínicas, embora sejam diminutas, devido ao reduzido número de estudos, não deixam de ser promissoras.

A DA é uma doença neurodegenerativa, com uma necessidade imperativa de um tratamento que interfira com a evolução da doença. Novos candidatos a medicamentos que atuam em múltiplos alvos moleculares para o tratamento da demência são necessários urgentemente.

9. Referências bibliográficas

1. Tewari D, Stankiewicz AM, Mocan A, Sah AN, Tzvetkov NT, Huminiecki L, et al. Ethnopharmacological approaches for dementia therapy and significance of natural products and herbal drugs. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(FEB):1–24.
2. Alzobaidi N, Quasimi H, Emad NA, Alhalmi A, Naqvi M. Bioactive Compounds and Traditional Herbal Medicine: Promising Approaches for the Treatment of Dementia. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2021;Volume 11:1–14.
3. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: Study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials.* 2020;21(1):1–11.
4. Shelke SA, Jitendra Joshi N. A Review on Medicinal Plants against Various Forms of Dementia. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2020;64(2):171–82.
5. Hao Z, Liu M, Liu Z, Lv DH. Huperzine A for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2).
6. Singhal A, Bangar O, Naithani V. Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2012;2(2):84.
7. Maher PA. Using plants as a source of potential therapeutics for the treatment of

- alzheimer's disease. *Yale J Biol Med.* 2020;93(2):365–73.
8. Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(11):687–700.
 9. Anwal L. a Comprehensive Review on Alzheimer'S Disease. *World J Pharm Pharm Sci.* 2021;10(7):1170.
 10. Shakir T, Coulibaly AY, Kehoe PG. An exploration of the potential mechanisms and translational potential of five medicinal plants for applications in Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2013;2(2):70–88.
 11. Pradeep S, Jain AS, Dharmashekara C, Prasad SK, Kollur SP, Syed A, et al. Alzheimer's Disease and Herbal Combination Therapy: A Comprehensive Review. *J Alzheimer's Dis Reports.* 2020;4(1):417–29.
 12. Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):505–8.
 13. Höglund K, Syversen S, Lewczuk P, Wallin A, Wiltfang J, Blennow K. Statin treatment and a disease-specific pattern of β -amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Exp Brain Res.* 2005;164(2):205–14.
 14. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2016;16(3):247–53.
 15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263–9.
 16. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(10):2814–33.
 17. Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19(3):163–5.
 18. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer ' s disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer ' s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280–92.
 19. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):270–9.

20. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Andrieu S, Bakardjian H, et al. HHS Public Access. Vol. 12. 2019. 292–323 p.
21. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer ' s disease. 2019;5:1–18.
22. Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med.* 2006;36(4):401–12.
23. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007;14(1):1–26.
24. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J Alzheimer's Dis.* 2018;63(2):423–44.
25. Samtani MN, Raghavan N, Novak G, Nandy P, Narayan VA. Disease progression model for Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes in mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:929–52.
26. Eldufani J, Blaise G. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2019;5:175–83.
27. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1479–87.
28. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(3):315–35.
29. Casey DA, Antimisiaris D, O'Brien J. Drugs for Alzheimer's disease: Are they effective? *P T.* 2010;35(4):208–11.
30. J B. Cholinesterase inhibitors (ChEIs), donepezil, galantamine and rivastigmine are efficacious for mild to moderate Alzheimer's disease. 2012;(5).
31. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimer's Dis.* 2018;62(3):1223–40.
32. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57(4):1041–8.
33. Van Marum RJ. Update on the use of memantine in Alzheimer's disease.

- Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5(1):237–47.
34. Obulesu M, Rao DM. Effect of plant extracts on Alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2(1):56–61.
 35. Tian J, Shi J, Zhang X, Wang Y. Herbal therapy: A new pathway for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2010;2(5):2–5.
 36. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7).
 37. Tsolaki M, Karathanasi E, Lazarou I, Dovas K, Verykoui E, Karacostas A, et al. Efficacy and safety of crocus sativus L. in patients with mild cognitive impairment: One year single-blind randomized, with parallel groups, clinical trial. *J Alzheimer's Dis.* 2016;54(1):129–33.
 38. Tajadini H, Saifadini R, Choopani R, Mehrabani M, Kamalinejad M, Haghdoost AA. Herbal medicine Davaie Loban in mild to moderate Alzheimer's disease: A 12-week randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2015;23(6):767–72.
 39. Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci.* 2012;15(6):278–82.
 40. Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, et al. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of Crocus sativus in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;207(4):637–43.
 41. McCarney R, Fisher P, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Van Der Meulen J, et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic , randomised , parallel-group ,. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(April):1222–30.
 42. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, Clarke B, Cohen C, Forbes D, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer's Dement.* 2007;3(4):355–84.
 43. Karimi E, Oskoueian E, Hendra R, Jaafar HZE. Evaluation of Crocus sativus L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity. *Molecules.* 2010;15(9):6244–56.
 44. Srivastava R, Ahmed H, Dixit R, Dharamveer, Saraf S. Crocus sativus L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):200–8.
 45. Soheili M, Karimian M, Hamidi G, Salami M. Alzheimer's disease treatment: The

- share of herbal medicines. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(2):123–35.
46. Hai YB, Zhang J, Soo JY, Myung CS, Hyang MK, Jong MK, et al. Memory enhancing and neuroprotective effects of selected ginsenosides. *Arch Pharm Res.* 2005;28(3):335–42.
 47. Wang Y, Liu J, Zhang Z, Bi P, Qi Z, Zhang C. Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb1 in a rat model of Alzheimer disease. *Neurosci Lett.* 2011;487(1):70–2.
 48. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng LL, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(2):288–98.
 49. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 ® in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res.* 2012;46(6):716–23.
 50. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11(4):230–7.
 51. Rapp M, Burkart M, Kohlmann T, Bohlken J. Similar treatment outcomes with Ginkgo biloba extract EGb 761 and donepezil in Alzheimer’s dementia in very old age: A retrospective observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(3):130–3.
 52. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):666–74.
 53. Nash KM, Shah ZA. Current perspectives on the beneficial role of Ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders. *Integr Med Insights.* 2015;10:1–9.
 54. Wan W, Zhang C, Danielsen M, Li Q, Chen W, Chan Y, et al. EGb761 improves cognitive function and regulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse. *Exp Gerontol.* 2016;81:92–100.
 55. Liu X, Hao W, Qin Y, Decker Y, Wang X, Burkart M, et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Brain Behav Immun.* 2015;46:121–31.
 56. Augustin S, Rimbach G, Augustin K, Schliebs R, Wolffram S, Cermak R. Effect of a short- and long-term treatment with Ginkgo biloba extract on Amyloid Precursor Protein Levels in a transgenic mouse model relevant to Alzheimer’s

- disease. *Arch Biochem Biophys*. 2009;481(2):177–82.
57. Lichtblau D, Berger JM, Nakanishi K. Efficient extraction of ginkgolides and bilobalide from *Ginkgo biloba* leaves. *J Nat Prod*. 2002;65(10):1501–4.
 58. Nowak A, Kojder K, Zielonka-Brzezicka J, Wróbel J, Bosiacki M, Fabiańska M, et al. The Use of *Ginkgo Biloba* L. as a Neuroprotective Agent in the Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12(November):1–18.
 59. Luo Y, Smith J V., Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, et al. Inhibition of amyloid- β aggregation and caspase-3 activation by the *Ginkgo biloba* extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12197–202.
 60. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol*. 2006;545(1):51–64.
 61. Kaur N, Dhiman M, Perez-Polo JR, Mantha AK. Ginkgolide B revamps neuroprotective role of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 and mitochondrial oxidative phosphorylation against A β 25-35-induced neurotoxicity in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res*. 2015;93(6):938–47.
 62. Williams RJ, Spencer JPE. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(1):35–45.
 63. Vining Smith J, Luo Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *J Alzheimer's Dis*. 2003;5(4):287–300.
 64. Leuner K, Pantel J, Frey C, Schindowski K, Schulz K, Wegat T, et al. Enhanced apoptosis, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in lymphocytes as potential biomarkers for Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2007;(72):207–15.
 65. Guo M, Suo Y, Gao Q, Du H, Zeng W, Wang Y, et al. The protective mechanism of Ginkgolides and *Ginkgo* flavonoids on the TNF- α induced apoptosis of rat hippocampal neurons and its mechanisms in vitro. *Heliyon*. 2015;1(1).
 66. Van Dongen M, Van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. *Ginkgo* for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: A randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(4):367–76.
 67. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. *Ginkgo biloba* extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Heal*. 2009;13(2):183–90.
 68. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, Cantet C, Ousset PJ, Cesari M. Effects of

- Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study. *Phytomedicine*. 2014;21(6):888–92.
69. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):981–5.
 70. Hritcu L, Noumedem JA, Cioanca O, Hancianu M, Kuete V, Mihasan M. Methanolic extract of Piper nigrum fruits improves memory impairment by decreasing brain oxidative stress in amyloid beta(1-42) rat model of Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(3):437–49.
 71. Sharma R, Gupta R. Cyperus rotundus extract inhibits acetylcholinesterase activity from animal and plants as well as inhibits germination and seedling growth in wheat and tomato. *Life Sci*. 2007;80(24–25):2389–92.
 72. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M, Houghton PJ. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity of the essential oil from Acorus calamus and its main constituents. *Planta Med*. 2007;73(3):283–5.
 73. Prakash B, Mishra PK, Kedia A, Dubey NK. Antifungal, antiaflatoxin and antioxidant potential of chemically characterized Boswellia carterii Birdw essential oil and its invivo practical applicability in preservation of Piper nigrum L. fruits. *LWT - Food Sci Technol*. 2014;56(2):240–7.
 74. Podhorna J, Krahnke T, Shear M, E Harrison J. Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: Change over time and the effect of enrichment strategies. *Alzheimer's Res Ther*. 2016;8(1).
 75. Huang Y, Ito K, Billing CB, Anziano RJ. Development of a straightforward and sensitive scale for MCI and early AD clinical trials. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(4):404–14.

Capítulo 2: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de

cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade. (1)

O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. (2)

Este relatório, demonstra a experiência adquirida no contexto do meu estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, decorrido entre 13 de Setembro e 10 de Dezembro, na Farmácia de São João, sob orientação da Dra. Dina Esteves e restante equipa.

2. Caracterização e organização da Farmácia de São João

2.1 Localização e horário de funcionamento

A Farmácia de São João localiza-se na Rua Marquês D'Ávila e Bolama, na Covilhã. Caracteriza-se por estar próxima de vários espaços comerciais e devido à presença da Universidade da Beira Interior e a sua proximidade geográfica com a farmácia, faz com que seja uma zona de passagem de muitos utentes das mais diversas faixas etárias.

Encontra-se aberta de segunda-feira a sábado, das 9h às 20h, exceto ao sábado, que só se encontra aberta da parte da manhã (9h-13h). Encontra-se encerrada aos domingos e feriados.

2.2 Instalações

2.2.1 Espaço exterior

A Farmácia de São João encontra-se identificada, de forma visível, com a cruz verde e uma placa com o nome da farmácia. Na porta de entrada é possível identificar o nome da Diretora Técnica (DT), o horário de funcionamento e a informação das farmácias do município em regime de serviço permanente, indo de encontro ao descrito no artigo 28º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto. (3)

A porta principal é dotada de guarda-vento, de forma a resguardar o utente do contacto direto com o exterior enquanto se encontrar no interior. Devido à COVID-19, existem também informações sobre normas de segurança de proteção individual.

2.2.2 Espaço interior

A Farmácia de São João tem boas condições de segurança, iluminação e ventilação, proporcionando ao utente um ambiente calmo e agradável.

De acordo com o artigo 2.º da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de Julho, a farmácia dispõe de cinco divisões obrigatórias (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado). Adicionalmente, existe um pequeno escritório para trabalho adicional. (4)

Área de atendimento

É uma área composta por quatro balcões, espaçados entre si, três impressoras de talões, três caixas registadoras e três terminais multibanco. Devido à COVID-19, cada balcão contém um acrílico frontal, com uma abertura, para a dispensa de medicamentos. Há também um dispensador com desinfetante de mãos para os utentes.

Neste espaço existe outra zona de trabalho com uma secretária, equipada com um computador, uma impressora de talões, uma impressora zebra e um leitor ótico. Tem também um protetor de acrílico frontal e uma cadeira, na qual os utentes se sentam enquanto esperam. Existe também uma balança que determina peso, altura e pressão arterial (PA), caso o utente queira. O contentor da ValorMed encontra-se também nesta zona, de forma acessível e visível.

Atrás dos balcões encontram-se Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) expostos em lineares.

No restante espaço onde o utente pode circular, encontram-se produtos de podologia; saúde animal; higiene oral, suplementos; primeiros socorros; dispositivos médicos; dermocosmética; higiene íntima; puericultura e contraceção.

Na parte posterior da farmácia, restrita ao público, encontra-se um pequeno escritório com um móvel, computador e leitor ótico, onde se processa toda a gestão de encomendas, faturação, devoluções e outras tarefas informáticas. Contém também um frigorífico onde ficam os medicamentos de frio (2 °C – 8 °C), como vacinas, insulinas e colírios. Nesta área existe também uma casa de banho. (5)

Área de armazenamento

É uma área onde o utente não pode circular e é composta por cinco armários, onde os medicamentos são organizados por ordem alfabética, consoante nome comercial ou Denominação Comum Internacional (DCI). Dois armários contêm os medicamentos mais vendidos, outro está destinado a preparações semi-sólidas como cremes e pomadas e por último, com gavetas deslizantes, encontram-se os medicamentos de administração oral, retal, inaladores e sistemas transdérmicos. As gavetas do fundo são destinadas a pós, granulados e soluções orais. Duas dessas gavetas servem para acondicionar produtos definidos ao abrigo do protocolo da Diabetes *Mellitus*, como tiras-teste e lancetas. (6) Existe também um armário onde se guardam as reservas por ordem numérica. Neste espaço encontra-se também uma casa de banho.

Gabinete de atendimento personalizado

Este espaço respeita as normas de boa ventilação e ausência de perturbação, tornando este espaço mais privativo e confortável. (7) Está equipado com os materiais necessários, de forma a serem determinados os parâmetros bioquímicos (PA; glicemia capilar e perfil lipídico) e administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis. (8,9)

Neste gabinete, são também realizados tratamentos de pé diabético, uma vez por mês, por um enfermeiro afeto à farmácia.

Laboratório

Atualmente, o espaço destinado ao laboratório não é usado para esse fim, contudo está equipado com o material necessário (tamises; balança de precisão; espátulas, entre outros) estipulado na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro. (10)

2.3 Recursos humanos

A Farmácia de São de João é composta por dois farmacêuticos (incluindo a DT) e uma técnica de farmácia.

De acordo com o descrito nos artigos 23º e 24º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, a farmácia é constituída, pelo menos, por um farmacêutico e por um

farmacêutico DT, constituindo a maioria de trabalhadores da farmácia. São também coadjuvados por uma técnica de farmácia. (3)

2.3.1 Farmacêutico DT – Deveres e responsabilidades

Compete à farmacêutica DT, segundo o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto, assumir a responsabilidade nos atos farmacêuticos praticados na farmácia; o esclarecimento sobre o modo de utilização dos medicamentos e o seu uso racional; a dispensa de MSRM devidamente justificada, quando a receita está ausente; a boa conservação de todos os produtos da farmácia; garantir as condições adequadas de higiene e segurança, bem como zelo para que a equipa que trabalha na farmácia mantenha a higiene em permanência; assegurar um aprovisionamento suficiente de medicamentos; verificar o cumprimento das regras deontológicas e o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação. (3)

2.4 Recursos informáticos

Na Farmácia de São João é utilizado como ferramenta de gestão o Sifarma 2000, um *software* desenvolvido pela *Glintt*.

Este *software* permite múltiplas funcionalidades, tais como, gestão e receção de encomendas; realização de encomendas diárias com base nos *stocks* mínimos e máximos; gestão de *stocks* e prazos de validade; consulta de vendas; faturação; conferência do receituário e devoluções. Permite também a dispensa de medicamentos sem receita médica, com receita médica ou de forma suspensa e ainda consultar informação científica de cada medicamento (reações adversas, interações medicamentosas, entre outras), em caso de dúvida. Permite criar uma ficha personalizada para o utente e aceder a todo o seu histórico, tornando assim, o aconselhamento farmacêutico mais eficaz.

Durante o estágio tive a oportunidade de explorar este sistema informático, as suas potencialidades e verificar com é uma mais-valia para um atendimento de maior qualidade do utente.

2.5 Documentação científica

O Manual de Boas Práticas Farmacêuticas indica que no ato de cedência de medicamentos é obrigatório ter como fontes o Prontuário Terapêutico e o Resumo das

Características dos Medicamentos (RCM). (1) O artigo artigo 37.º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, indica que nas instalações da farmácia deve-se ter, como fontes científicas a Farmacopeia Portuguesa e outros documentos indicados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), como o Formulário Galénico Português. (3)

A Farmácia de São João possui todas as fontes referidas anteriormente. O Sifarma também permite aceder ao RCM, caso seja necessário.

3. Aprovisionamento e armazenamento

3.1 Fornecedores

A selecção dos distribuidores é um ponto importante a ter em conta na gestão da farmácia, assim, aquando da escolha, convém ter em conta a qualidade (disponibilidade do produto, facilidade na entrega e na devolução...) do serviço e a parte financeira (descontos, bonificações, preços praticados...).

Os dois fornecedores de escolha da Farmácia de São João são a OCP Portugal (principal distribuidor) e a Cooprofar. A OCP faz duas entregas diárias (8h30 e 14h) e a Cooprofar apenas uma (15h). As encomendas são feitas pelos farmacêuticos diretamente aos distribuidores grossistas, podendo também ser feitas aos laboratórios.

Regularmente, são feitas pelo dono da farmácia, diretamente a laboratórios, encomendas de grandes quantidades de medicamentos com grande rotatividade.

Sendo a Farmácia de São João uma parte integrante do grupo Holon, quando há uma necessidade urgente de algum medicamento, avalia-se o *stock* nas outras farmácias do grupo sediadas na Covilhã e Fundão e entra-se em contato com as mesmas.

3.2 Receção de encomendas

As encomendas são recebidas diariamente em banheiras, acompanhadas da fatura/guia de remessa em duplicado. A receção é feita recorrendo ao Sifarma.

Inicialmente selecciona-se o(s) número(s) da(s) encomenda(s) a rececionar. Insere-se o número da fatura e o preço total líquido. Os produtos são lidos através de leitura ótica do Código Nacional de Produto (CNP) ou inserção manual do mesmo. Dá-se prioridade

aos medicamentos que necessitem de condições especiais de armazenamento, os quais são introduzidos e rapidamente armazenados no frigorífico da farmácia. Nesta fase verifica-se sempre o Preço de Venda ao Público (PVP) indicado na caixa do medicamento, prazo de validade e integridade das caixas. O PVP é atualizado no Sifarma quando é diferente do que vem indicado na embalagem do medicamento ou quando se trata de um MNSR que aumentou o diminui de PVP. Quando o prazo de validade é inferior aos medicamentos já existentes na farmácia, altera-se sempre para a data mais baixa. Conforme se vão lendo os CNP, os medicamentos são depositados em gavetas, para posterior arrumação. No fim, confirma-se se a quantidade de produto recebida é a mesma que a quantidade faturada, assim como os PVP e valor final, em caso de erros entra-se em contato com o fornecedor. As faturas quando conferidas, são assinadas por quem as rececionou, datadas e arrumadas em local próprio.

Quando as encomendas são feitas diretamente ao laboratório é necessário criar manualmente a encomenda no Sifarma, introduzindo o fornecedor em questão, o CNP de todos os produtos e a sua quantidade unitária. Depois de criada, a encomenda é aprovada e rececionada como já descrito.

Quando é recebida uma transferência de outra farmácia do grupo Holon, é criada uma encomenda manual e rececionada normalmente.

Os medicamentos que chegam e estão com reserva para algum utente, são colocados num móvel específico com um elástico e o respetivo talão de reserva.

Durante o estágio, tive oportunidade de rececionar diversas encomendas de ambos os fornecedores e de efetuar transferências entre farmácias. Também rececionei encomendas por “via verde” (para pedidos urgentes e na presença de receita médica) para medicamentos rateados e passíveis deste tipo de encomenda, entre os quais o Jardiance® e o Trajenta®. Tive também a oportunidade de observar reclamações, via telefone, aos fornecedores devido a embalagens danificadas ou troca de medicamentos.

3.3 Tipos de encomendas

3.3.1 Encomenda diária

A encomenda diária, é gerada automaticamente pelo Sifarma, com base nos *stocks* mínimos e máximos previamente definidos para cada produto disponível na farmácia.

Sempre que o *stock* de um produto fique abaixo ou igual ao *stock* mínimo, o sistema sugere um ponto de encomenda, gerando assim uma pré-encomenda com o número de unidades necessários para atingir o *stock* máximo. Às 12h e às 18h são feitas as encomendas para os fornecedores pré-estabelecidos, pelos farmacêuticos, estes verificam a encomenda e os artigos que não se pretendem encomendar.

3.3.2 Encomenda instantânea

As encomendas instantâneas são feitas geralmente durante o atendimento, quando há necessidade de um medicamento/produto específico e no momento a farmácia não tem *stock* ou não tem a quantidade requerida pelo utente. São encomendas realizadas no Sifarma, através da ficha do produto, onde se seleccionam os dois fornecedores, a disponibilidade do produto em causa e os preços. Após selecção do fornecedor informa-se o utente do dia e hora prevista de chegada, assim como o PVP (quando aplicável) e associa-se a respetiva encomenda ao nome do utente, através da criação de uma reserva (paga ou não paga). É impresso um talão em duplicado, sendo um para o utente e o outro para a farmácia.

Durante o estágio, efetuei diversas encomendas instantâneas e pude constatar o benefício de ter dois fornecedores, em relação a PVP e rotura de *stocks*.

3.3.3 Encomenda manual

Este tipo de encomendas são feitas diretamente ao laboratório, em maior escala, trazendo maiores vantagens financeiras. Geralmente, são feitas pelo proprietário no início de cada mês, para produtos que têm maior procura.

3.3.4 Encomenda a outras farmácias Holon

Estas encomendas equiparam-se às encomendas instantâneas. No decorrer do atendimento e na falta de disponibilidade de um medicamento/produto, verifica-se o *stock* nas outras farmácias do grupo Holon (Holon Covilhã, Farmácia Pedroso e Farmácia Diamantino). Em caso de disponibilidade, entra-se em contato com a mesma, via telefónica, e pede-se o produto, que geralmente chega no próprio dia. Aquando da chegada, dá-se entrada manualmente no Sifarma.

Durante o estágio tive a oportunidade de criar manualmente e rececionar este tipo de encomendas, assim como, fazer transferências para outras farmácias.

3.4 Armazenamento

Após rececionar as encomendas é necessário armazená-las nos locais estabelecidos. De acordo com o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas. (1)

A maior parte dos produtos não necessita de condições especiais de armazenamento, podendo ficar à temperatura ambiente, não excedendo os 25 °C. Todos os medicamentos que necessitam de refrigeração ou são termolábeis são colocados no frigorífico (2 °C-8 °C). Contudo, de forma a manter a estabilidade dos medicamentos, estes não devem estar em contato direto com a luz solar e devem estar num ambiente em que a humidade seja inferior a 60%. Para fazer esse mesmo controlo existem três termohigrómetros, na área de atendimento, no frigorífico e no armazém, sendo periodicamente descarregados para se verificar as oscilações de temperatura. Estes valores são impressos e guardados na farmácia. Caso exista algum desvio de valores para fora dos intervalos delineados, é apresentada uma justificação, sempre que a causa seja presumivelmente conhecida, e são implementadas medidas para a correção desse mesmo desvio.

Os medicamentos estão organizados segundo o princípio *First Expired First Out* (FEFO), ou seja, estão dispostos por prazo de validade, de forma, a que aqueles que têm um prazo de validade mais reduzido sejam vendidos em primeiro lugar. Quando os prazos de validade coincidem, coloca-se o produto que chegou há mais tempo em primeiro lugar.

Durante o estágio tive a oportunidade de armazenar diversos produtos o que me permitiu diminuir o tempo de espera do utente durante o atendimento, visto já conseguir localizá-los com maior rapidez.

3.5 Prazos de validade

No final de cada mês, é impressa uma listagem dos medicamentos e produtos registados no sistema informático, cujo prazo de validade termine nos 3 meses seguintes. Posteriormente, confirmam-se os prazos de validade dos artigos que constam na listagem e procede-se à sua correção informaticamente, caso não correspondam com a validade inscrita na embalagem.

Os produtos que expiram dentro de 3 meses são avaliados quanto à sua capacidade de escoamento, caso contrário, são devolvidos juntamente com uma nota de devolução ao

fornecedor, que emite uma nota de crédito ou procede à troca dos mesmos. Nos medicamentos que ainda podem ser vendidos, coloca-se um papel e um elástico, para serem mais facilmente identificados.

Durante o estágio, através das listagens, verifiquei os prazos de validade de medicamentos/produtos e alterei informaticamente as validades de alguns deles.

3.6 Devoluções

Há diversos motivos que levam à devolução de um produto, como fim do prazo de validade, embalagens danificadas, produtos que não foram encomendados, ou retirada de determinados lotes de um medicamento (notificação feita pelo Infarmed ou por detentores de AIM (Autorização de Introdução no Mercado)).

Aquando de uma devolução, recorre-se ao Sifarma através da secção Gestão de Devoluções, onde se indica o fornecedor, o produto e o motivo da devolução e é emitida em triplicado uma nota de devolução. Dois exemplares seguem com o produto e o triplicado, depois de assinado, fica arquivado na farmácia.

O fornecedor pode aceitar a devolução, reembolsando a farmácia através de uma nota de crédito ou fazer uma substituição por outros produtos. O produto pode também voltar para a farmácia e é colocado nas quebras da contabilidade anual da farmácia.

Durante o estágio tive oportunidade de realizar algumas devoluções aos fornecedores.

4. Interação farmacêutico-utente-medicamento

4.1 Princípios éticos e interação com o utente

O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos preconiza que o farmacêutico tem o dever de zelar pela saúde e bem-estar do doente e do cidadão, promovendo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. O farmacêutico tem também a obrigatoriedade do sigilo profissional relativamente a todos os fatos no exercício da sua profissão. (11)

Face ao envelhecimento da população e à falta de literacia em saúde, o farmacêutico tem um papel fulcral junto do utente na promoção do uso racional dos medicamentos,

no aconselhamento farmacológico e não farmacológico. Qualquer informação dada deve ser dada de forma clara e calma. Deve ser adaptada ao utente, ao nível escolar e cultural. Para além da linguagem verbal, sempre que necessário, pode-se recorrer à cartonagem dos medicamentos dispensados, para escrever ou desenhar informações que auxiliem o utente.

A Farmácia de São João, é uma farmácia de bairro, tendo um ambiente familiar e de confiança, onde o utente se sente seguro e recorre na busca de aconselhamento para diversas patologias.

4.2 ValorMed

A ValorMed, é uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica. São recolhidos seletivamente e sob controlo para depois serem processados em locais de tratamento adequados. (12)

A Farmácia de São João é aderente ao programa da ValorMed, existindo um contentor na zona de atendimento para a recolha de resíduos de medicamentos ou de embalagens vazias. Após o contentor estar cheio, este é selado e recolhido por um dos distribuidores da farmácia. Durante o período de estágio, pude observar que os utentes eram bastante aderentes a este sistema de recolha. Também me foi cedida a oportunidade de desempenhar o procedimento associado ao encaminhamento do contentor do ValorMed.

4.3 Cartão Holon

Como farmácia Holon, a Farmácia de São João tem um cartão próprio das farmácias Holon. É um cartão que é feito em poucos minutos e permite uma fidelização do utente. Em todas as compras é acumulado um determinado valor, sendo depois usado em produtos com IVA 23%.

5. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, o medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades

curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. (13)

A nível de critério de dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e MNSRM, medicamentos genéricos e medicamentos de marca. Um medicamento genérico tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados, já o medicamento de marca é autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos. (13) A dispensa de medicamentos é uma das atividades centrais do farmacêutico.

5.1 Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

O Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, diz-nos que os MSRM podem constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam ou quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam, por conterem alguma substância cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar, ou por se destinarem a ser administrados por via parentérica. (13)

Para a dispensa de MSRM é necessário uma prescrição médica que pode ser uma receita eletrónica materializada e/ou uma receita eletrónica desmaterializada (sem papel). Podem ser feitas prescrições manuais, caso haja falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor ou prescrição ao domicílio. (14)

As prescrições são feitas por DCI, indicando-se a forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia e número de embalagens, no entanto estas podem, excecionalmente, incluir a denominação comercial do medicamento, marca ou nome do titular de AIM, quando a substância ativa não existe num medicamento genérico participado ou só exista num medicamento original ou caso haja uma justificação técnica do prescritor (margem ou índice terapêutico estreito, reação adversa prévia à substância ativa ou caso o tratamento tenha de ser feito num regime contínuo superior a 28 dias). (14)

As receitas materializadas e manuais, bem como cada linha de prescrição da receita desmaterializada, têm uma validade de 30 dias após a data de emissão. A receita materializada pode ser renovável, contendo até 3 vias, que vigoram por 6 meses. Cada linha da receita desmaterializada vigora também por 6 meses, no caso de coexistir com outros medicamentos, com um limite máximo de 6 embalagens por receita. (14) As receitas desmaterializadas, tal como as receitas manuais, não são renováveis

Ao longo do estágio, verifiquei que as receitas desmaterializadas são mais frequentes, devido a serem de carácter obrigatório para todo o Sistema Nacional de Saúde (SNS). Contudo, na população mais idosa as receitas eram apresentadas maioritariamente em formato papel. Nas receitas manuais é importante verificar todos os campos, assim, aquando da dispensa da medicação, era preciso introduzir os medicamentos no sistema, pela mesma ordem que apareciam na receita. Seguidamente, adicionava-se o plano de comparticipação correspondente, seguida da leitura do número da receita, vinheta do médico prescriptor e local de prescrição. No final, eram impressos os códigos no verso da receita e solicitava-se a assinatura por parte do utente. Posteriormente, é datada e assinada e carimbada, por quem faz a venda.

5.2 Regimes de comparticipação

A comparticipação de medicamentos é feita através de um regime geral e de um regime especial (situações específicas para determinadas patologias ou grupo de doentes). (15)

5.2.1 Regime geral de comparticipação de medicamentos

O Estado, para o regime geral, encarrega-se de pagar uma percentagem do PVP dos medicamentos, de acordo com os seguintes escalões e consoante a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos: escalão A (90 % do PVP dos medicamentos); escalão B (69 % do PVP dos medicamentos); escalão C (37 % do PVP dos medicamentos) e escalão D (15 % do PVP dos medicamentos). (16)

5.2.2 Regime especial de comparticipação de medicamentos

5.2.2.1 Beneficiários

Para o regime geral, há dois tipos de comparticipação: beneficiários (ex: pensionistas), que são contemplados com uma comparticipação adicional, e em função das patologias que beneficiam de uma comparticipação superior (ex: doença de *Alzheimer*) ou total (ex: doentes ostomizados).

Para os pensionistas, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15%. (15)

5.2.2.2 Patologias ou grupos especiais de utentes

Há patologias que têm um grande impacto na vida dos utentes, chegando a ser incapacitantes a todos os níveis do dia-a-dia, diminuindo assim a sua qualidade de vida.

Dos regimes especiais fazem parte os doentes com artrite reumatóide e espondilite anquilosante que sejam tratados com medicamentos que incluem metotrexato. (17)

Medicamentos destinados ao tratamento da doença inflamatória intestinal, prescritos por médicos especialistas, em consultas de Gastrenterologia, Cirurgia Geral, Medicina Interna e Pediatria. (18)

Fármacos indispensáveis ao tratamento da dor crónica, não oncológica, moderada a forte, tais como fentanilo, hidromorfona, tapentadol, morfina, buprenorfina, oxicodona e associação de oxicodona com naloxona. (19)

Medicamentos para tratamento da dor oncológica, moderada a forte: buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, tapentadol, morfina, oxicodona e associação de oxicodona com naloxona. (20) Substâncias ativas dos medicamentos abrangidos compreendem donepezilo, galantamina, memantina e rivastigmina, quando prescritos por médico especialista, para a Doença de *Alzheimer*. (21)

Os custos dos medicamentos comparticipados pelo SNS necessários ao tratamento dos doentes com lúpus, hemofilia e hemoglobinopatias são integralmente suportados. (22)

Durante o estágio apercebi-me que a maioria das comparticipações são abrangidas pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01) como pelo como em regimes excecionais/especiais, como por exemplo o plano 48 (associado a pensionistas).

5.3 Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

O uso indevido de MNSRM está diretamente associado à automedicação. A cedência de medicamentos sem indicação médica constitui um ato profissional de grande responsabilidade, em que o principal objetivo é aliviar ou resolver um problema de saúde de carácter não grave, auto-limitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. (1) O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, indica situações passíveis de automedicação. (23)

Podem ser dispensados em farmácia sem prescrição médica, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), que são uma sub-categoria dos MNSRM, sendo a sua dispensa condicionada à intervenção do farmacêutico. (24)

Durante o estágio curricular dispensei MNSRM e MNSRM-EF. Como o estágio decorreu no Outono, tive contato com situações de rinite alérgica, dores de garganta, tosse seca ou com expetoração, irritação ocular e conjuntivite alérgica. Tive também a oportunidade de assistir a uma formação *on-line* da GSK sobre os seus produtos (Centrum®, Rhinomer®, Vibrocil®, Panadol® e Panatosse®)

5.4 Medicamentos sujeitos a legislação especial

5.4.1 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) têm diferentes regras de dispensa. Durante a dispensa, o sistema informático requer o preenchimento de um conjunto de dados (identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, morada, número e data de validade do cartão de cidadão ou similar).

No fim da venda, o talão de venda correspondente ao MEP dispensado fica arquivado na farmácia. Mensalmente, são enviados ao Infarmed todos os dados das dispensas respeitantes ao mês anterior (MEP e informações do adquirente). Anualmente envia-se a lista de entradas e saídas de MEP, bem como, de benzodiazepinas, à mesma entidade reguladora.

Uma cópia em papel ou informatizada das receitas manuais ou materializadas que incluam MEP, são guardadas por um período de três anos, organizadas por data de

dispensa, onde conste o código do medicamento e a quantidade dispensada, bem como os dados do utente ou representante. (25)

5.4.2 Dispensa ao abrigo de protocolo específico – Diabetes Mellitus

A Farmácia de São João está abrangida pelo Programa de Controlo da Diabetes, sendo que os produtos destinados ao autocontrolo desta doença estão abrangidos por um protocolo especial.

De acordo com a Portaria nº 364/2010, de 13 de Junho, encontram-se abrangidas por um regime de comparticipação do Estado no custo de aquisição, as tiras-teste para determinação da glicemia, agulhas, seringas e lancetas para utentes do SNS e subsistemas públicos. (26)

A comparticipação foi fixada em 85% do PVP das tiras-teste e 100% das agulhas, seringas e lancetas sendo que para efeitos de inclusão no regime de comparticipações estes produtos estão sujeitos a um preço máximo de venda ao público. (27)

Durante o período de estágio foi recorrente dispensar tiras-teste e lancetas de forma gratuita ou com uma comparticipação elevada.

5.5 Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias

O Ministério da Saúde autorizou o fornecimento de medicamentos dispensados pelas farmácias hospitalares em regime de ambulatório, a pedido do utente, nas farmácias comunitárias ou na entrega ao domicílio, através de um Programa de Proximidade. (28, 29)

Embora esta medida seja de carácter excecional e temporário, serve para salvaguardar o utente do contato social, já que este constitui uma importante fonte de contágio e representa um veículo de transmissão e de propagação da COVID-19.

Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com este serviço, através da dispensa de medicamentos hospitalares vindo do IPO de Coimbra e de Lisboa.

6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

6.1 Produtos de dermofarmácia e higiene

Um produto cosmético destina-se a ser colocado em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais), com a finalidade de limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais. (30)

A nível de dermocosmética disponível na Farmácia de São João destacam-se a Caudalie®, Avène®, Filorga®, Uriage®, A-Derma®, ISDIN®, Ducray®, Neutrogena®, Holon® e Bioderma®, entre as mais aconselhadas nas diversas faixas etárias. Consoante a necessidade do utente, o farmacêutico fornecer um aconselhamento adequado. Deste modo, é importante distinguir uma situação meramente estética de uma situação que implique uma avaliação por parte de um dermatologista.

A nível de produtos de higiene dentária, a Farmácia de São João possui pastas dentífricas, fixadores de próteses, escovas dos dentes, colutórios, escovilhões entre outros. A farmácia opta por possuir produtos principalmente da marca Elygium®, Paradontax®, Corega®, Eludril® e Curaprox®.

A Lactacyd® é a marca eleita para a higiene íntima.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir *on-line* a uma formação sobre dermocosmética da Filorga®.

6.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial constituem uma categoria de géneros alimentícios. Destinados a fins medicinais específicos são sujeitos a um processamento especial para satisfazer as necessidades nutricionais de doentes, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pessoas com capacidade alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares. (31)

Durante o estágio tive contato com os produtos da marca Meritene® e Resource®, que estão dispostos num linear.

6.3 Fitoterapia e suplementos nutricionais

A DGAV (Direção-Geral de Alimentação e Veterinária) é responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar.

A fitoterapia baseia-se na ação natural das plantas com fins terapêuticos, que utiliza substâncias ativas derivadas de plantas e/ou preparações à base de plantas. (13)

Na Farmácia de São João os produtos fitoterápicos são poucos solicitados pelos utentes, mas dentro desta gama, encontra-se disponível o chá Bekunis® para o tratamento de perturbações gastrointestinais.

Os suplementos alimentares são géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar um regime dietético normal e constituem fontes concentradas de nutrientes, comercializadas em forma doseada, tal como descrito no Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de Junho. (32)

Os suplementos não devem ser usados como substitutos de um regime alimentar. Devem ser consumidos sob orientação de um profissional de saúde, por interagirem com outros medicamentos e poderem igualmente atingir níveis tóxicos.

Na Farmácia encontram-se vários suplementos que vão de encontro às necessidades dos utentes, tais como o Magnesium-Ok®, Centrum®, Magnorange®, Bio-Ritmo® e Movi Artrose Tecnilor®, entre outros. Durante o estágio tive contato com estes produtos, sendo que os produtos mais vendidos foram o Centrum® e o Bio-Ritmo®.

6.4 Produtos e medicamentos de uso veterinário

Um medicamento de uso veterinário constitui toda a substância ou associação de substâncias possuindo propriedades curativas ou preventivas em animais ou que possa ser utilizada com vista a estabelecer um diagnóstico ou exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. Estes são classificados quanto ao seu tipo de dispensa: medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários. (33)

No ato da dispensa, o farmacêutico deve ter em conta qual o tipo de animal a que se destina e o seu peso, para fazer um melhor aconselhamento. Durante o estágio, os produtos de uso veterinário mais dispensados foram desparasitantes externos em pipetas, desparasitantes internos em comprimidos para cães e gatos e antibiótico tópico (Terramicina®).

6.5 Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software* ou material destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da conceção. (34)

Os dispositivos dividem-se nas classes I (baixo risco), IIa (baixo médio risco), IIb (alto médio risco) e III (alto risco).

Os dispositivos de classe I incluem sacos coletores de urina e de ostomia, colares cervicais, meias de compressão, pulsos elásticos, cadeiras de rodas, canadianas, pensos oculares e seringas sem agulha. Os dispositivos de classe IIa incluem compressas de gaze hidrófila, cateteres urinários, termómetros e tensiómetros. Os dispositivos de classe IIb incluem material de penso para feridas ulceradas e queimaduras graves, canetas de insulina e preservativos masculinos. Os dispositivos de classe III incluem preservativos com espermicida e pensos com medicamento. (34, 35)

Ao longo do estágio dispensei testes de gravidez, preservativos masculinos, compressas, gazes, ligaduras, seringas com agulha e frascos para colheita de urina. As máscaras cirúrgicas foram os dispositivos mais vendidos durante o período de estágio. Fiz também uma formação *on-line* sobre meias de compressão da Medi®.

7. Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas

Um medicamento manipulado compreende qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Uma preparação oficial é todo o medicamento preparado segundo indicações de uma Farmacopeia ou Formulário para um determinado doente e uma fórmula magistral é

todo o medicamento preparado segundo uma receita médica para um doente específico. (36)

A preparação de medicamentos manipulados nas farmácias a partir de matérias-primas segue as Boas Práticas Farmacêuticas e as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados. (1, 37)

A Farmácia de São João não prepara manipulados. Quando um utente chega com uma receita de um manipulado, entra em contato com a Farmácia Diamantino no Fundão. Posteriormente, esta entra em contato com o utente para dizer o custo e caso o utente aceite, o manipulado é depois enviado para a Farmácia de São João. Todo este processo fica documentado.

Durante o estágio não tive oportunidade de ver ou fazer um medicamento manipulado. Tive oportunidade de ver a reconstituição de antibióticos em pó para suspensão oral. Depois de agitar e bater no fundo do frasco para soltar as partículas de pó, adiciona-se água purificada até atingir o volume especificado no frasco e homogeneiza-se. Volta-se a adicionar água até perfazer o volume e homogeneiza-se.

8. Serviços farmacêuticos

Segundo a Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril, o apoio ao domicílio, administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, campanhas de rastreio, consultas de nutrição e serviços simples de enfermagem fazem parte dos serviços que podem ser prestados numa farmácia comunitária. (38)

8.1 Controlo da pressão arterial

O diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) define-se como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg. A PA é considerada ótima se os seus valores forem inferiores a 120 e 80 mmHg, é considerada, normal se a PAS estiver entre 120-129 mmHg e a PAD entre 80-84 mmHg. (39)

A pressão arterial é medida com um tensiómetro automático, que mede a PAS, a PAD e o número de batimentos cardíacos/minuto. Deve medir-se a PA, pelo menos, duas

vezes, sendo registado o valor mais baixo da PAS e da PAD. Uma terceira medição pode ser realizada, se houver uma grande discrepância entre os dois valores iniciais. Este controlo é feito em gabinete apropriado, com o utente sentado, relaxado, sem as pernas cruzadas, com a bexiga vazia, com o membro superior desnudado e deve esperar pelo menos 5 minutos até início da medição. (39)

Ao longo do estágio tive a oportunidade de medir a vários utentes a PA e sempre que necessário fazer aconselhamento. Também registei os valores da PA e pulsação num cartão próprio que é depois entregue ao utente, para assim poder fazer-se um melhor acompanhamento.

8.2 Perfil lipídico

A avaliação de dislipidémias relaciona-se intrinsecamente com o risco cardiovascular, assim a adoção de uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico regular são essenciais para evitar esta patologia.

O valor de referência para o colesterol total é inferior a 190 mg/dL, o colesterol LDL inferior a 115 mg/dL e os triglicéridos este devem estar abaixo dos 150 mg/dL. (40)

Para a medição dos triglicéridos, recomenda-se que se efetue após um jejum de 12 horas, por sua vez, a medição do colesterol total pode ser efetuada em qualquer altura do dia.

8.3 Glicemia capilar

Em jejum, o valor de glicemia deve ser inferior a 110 mg/dL e o da glicemia pós-prandial inferior a 140 mg/dL. Valores iguais ou superiores a 126 mg/dL de glicemia em jejum ou iguais ou superiores a 200 mg/dL de glicemia pós-prandial estão associados a um diagnóstico da Diabetes. (41)

Antes de fazer a medição da glicemia deve-se sempre perguntar ao utente se está em jejum, para conseguir-se avaliar o resultado da medição.

Ao longo do estágio, pude fazer várias medições de glicemia, e anotar o seu valor num cartão, tal como, na medição da PA.

8.4 Vacinação e administração de injetáveis

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de medicamentos injetáveis, só pode ser realizada por farmacêuticos com formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. É também necessário que sejam cumpridos os requisitos constantes da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro e Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro. (42, 43)

Os dados de cada administração devem ser registados no Sifarma, sendo em seguida remetido para um portal, ficando toda a informação acessível a vários profissionais de saúde, como acontece com a vacina da gripe. Ao entrar nesse portal tem de se colocar o nome do utente, a data de nascimento, n.º de utente, tipo de injetável, lote e via de administração e a identificação profissional do farmacêutico e CNP.

Ao longo do estágio tive oportunidade de observar a Dr. Dina a administrar injetáveis, tais como a vacina da gripe e vitamina B12. No decorrer da administração foi-me explicado todo o procedimento e método de administração.

9. Conferência de receituário

No último dia de cada mês, a farmácia fecha o receituário, para depois ser reembolsada no montante correspondente à participação.

Quando se faz a dispensa de medicamentos comparticipados, o sistema informático atribui automaticamente o lote e o número sequencial no verso de cada receita, e o organismo do qual o utente é beneficiário. À medida que as receitas são recolhidas, estas devem ser conferidas, a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido. As receitas manuais e as receitas eletrónicas materializadas ficam na farmácia, pelo que devem ser agrupadas por organismo/plano de participação e organizadas por lotes e número de receita.

As receitas manuais e eletrónicas materializadas são conferidas manualmente, verificando-se o preenchimento de campos obrigatórios, tais como a assinatura e vinheta do médico, local de prescrição, dados do utente, organismo de participação e data. As receitas são, posteriormente, separadas consoante o plano de participação e organizadas em lotes de 30 receitas, no máximo. Quando o lote se encontra completo é impresso o respetivo verbete de identificação de lote, sendo este rubricado, carimbado e anexado às respetivas receitas desse lote. No final do mês, é emitido o fecho dos lotes juntamente com a relação resumo de lotes de cada organismo

e a faturação mensal dos medicamentos, que devem ser igualmente assinados, carimbados e datados.

No momento do envio da Guia de Fatura ao SNS, todos os documentos são colocados num envelope, que é posteriormente recolhido pelos Correios de Portugal (CTT), e entregue no Centro de Conferência de Faturas (CCF). Nas receitas eletrónicas desmaterializadas, a informação é enviada diretamente e de forma automática para o CCF, através do Sifarma.

Relativamente aos subsistemas, o processo é semelhante, embora a documentação seja enviada para a Associação Nacional de Farmácias (ANF) por correio até ao dia 10 de cada mês, que reenvia o receituário para os respetivos subsistemas e entrega posteriormente o valor das comparticipações à farmácia. Para estes organismos de complementaridade, a documentação a enviar é idêntica ao SNS, acrescentando-se os talões das receitas eletrónicas desmaterializadas correspondentes aos respetivos subsistemas, devidamente assinados pelos utentes.

Durante o estágio, tive oportunidade de ver passo a passo a conferência de receituário pela DT.

10. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me ter uma visão real dos medicamentos, do utente, da saúde e do que é a farmácia comunitária. Permitiu-me também adquirir outras competências a nível laboral e de comunicação que irão ser essenciais futuramente.

Agradeço por terem permitido ter acesso a diversas formações, algumas referenciadas ao longo do relatório. Por me terem dado também a oportunidade de ter acesso à Academia Holon, onde assisti a uma formação referente à alimentação da criança nos primeiros meses de vida. Agradeço também, por ter sido bem integrada por toda a equipa de trabalho, pela disponibilidade e profissionalismo que sempre demonstraram.

11. Referências bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Ordem dos Farmacêuticos. [Internet]. [citado 4 Janeiro de 2022] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
3. INFARMED. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto.2007.
4. INFARMED. Deliberação nº 1502/2014. 2014.
5. INFARMED. Conservação de Medicamentos ao Calor. [Internet]. [citado 4 Janeiro de 2022] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-edispensa/medicamentos_e_calor/conservacao_medicamentos_calor.
6. Diário da República. Portaria nº 35/2016, de 1 de março. 2016.
7. Ordem dos Farmacêuticos. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. 2015.
8. INFARMED. Deliberação nº 139/CD/2010. 2010.
9. INFARMED. Deliberação nº 145/CD/2010. 2010.
10. INFARMED. Deliberação nº 1500/2004. 2004.
11. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998.
12. Quem somos :: ValorMed [Internet]. [citado 1 de Fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
13. Diário da República. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. 2006.
14. Diário da República. Portaria no 224/2015, de 27 de Julho. 2015.
15. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2019.
16. Diário da República. Portaria nº 195-D/2015, de 30 de junho. 2015.
17. Diário da República. Portaria nº 281/2017, de 21 de setembro. 2017.
18. Diário da República. Despacho 1234/2007, de 25 de janeiro. 2007.
19. Diário da República. Portaria nº 329/2016, de 20 de dezembro. 2016.
20. Diário da República. Portaria nº 331/2016, de 22 de dezembro. 2016.
21. Diário da República. Despacho 13020/2011, de 29 de setembro. 2011.
22. Diário da República. Despacho 11387-A/2003, de 9 de junho. 2003.
23. Diário da República. Despacho 17690/2007, de 10 de agosto. 2007.
24. INFARMED. Lista de DCI - MNSRM-EF. [Internet]. [citado 16 Janeiro de 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso->

humano/autorizacao-de-introducao-no
mercado/alteracoes transferencia titular aim/lista dci.

25. Diário da República. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015.
26. Diário da República. Portaria no 364/2010, de 23 de Junho. 2010.
27. INFARMED. Portaria n.º 222/2014. 2014.
28. Diário da República. Despacho n.º 5320/2020, de 7 de Maio. 2020.
29. INFARMED. Programa de Proximidade. [Internet]. [citado 1 Fevereiro de 2022]
Disponível em:
[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.p
df/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.p
df/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7).
30. Diário da República. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. 2008.
31. Diário da República. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. 2008.
32. Diário da República. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015.
33. Diário da República. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. 2008.
34. Diário da República. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho. 2009.
35. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia. [Internet]. [citado 2 Fevereiro
de 2022] Disponível em:
[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-
medicos/aquisicao-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-
medicos/aquisicao-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia).
36. Diário da República. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. 2004.
37. Formulário Galénico Português. Capítulo 3 - Recomendações Gerais. 2001.
38. Diário da República. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. 2018.
39. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. 2013.
40. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidémias no Adulto.
Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;019/2011.
41. Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus.
Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;002/2011.
42. INFARMED. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro. 2010.
43. INFARMED. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro. 2010.

Capítulo 3 – Relatório de Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são uma estrutura integrante do meio hospitalar, com um papel importantíssimo a nível dos cuidados de saúde. Encontram-se sujeitos à

orientação geral do conselho de administração, respondendo a todas as situações inerentes ao seu exercício. (1) Os SF hospitalares devem estar assegurados por um conjunto de recursos humanos que, em número e em qualidade, garantam o funcionamento dos mesmos. Pertencem aos quadros técnicos dos SF do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), dez farmacêuticos, oito Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sete Assistentes Operacionais (AO) e uma administrativa. A direção técnica está a cargo da Dra. Olímpia Fonseca. São funções e responsabilidades dos SF a gestão do medicamento e de outros produtos farmacêuticos, assim como, dos medicamentos experimentais e dispositivos inerentes à sua administração. O farmacêutico hospitalar integra a equipa multidisciplinar de saúde hospitalar e, por isso, assume diversas responsabilidades permitindo juntamente com médicos e enfermeiros, uma terapêutica farmacológica adequada, melhorando o estado de saúde do doente e contribuindo assim, de forma decisiva para que se atinjam os objetivos terapêuticos, que passam pelo aumento da duração e qualidade de vida dos doentes. São funções dos farmacêuticos a selecção, aquisição, armazenamento, manipulação e distribuição dos medicamentos bem como a participação em Comissões Técnicas, Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, Ensaios Clínicos e Informação. (1,2)

Este relatório pretende elucidar a organização estrutural dos SF, as competências técnico-científicas adquiridas, as atividades por mim desenvolvidas e metodologias observadas ao longo do estágio na farmácia hospitalar no CHUCB. Toda a organização dos SF e respetivo funcionamento respeita as Boas Práticas, seguindo o Regulamento da Farmácia Hospitalar (DL n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962), o “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital” da Ordem dos Farmacêuticos, e o “Manual da Farmácia Hospitalar” do Infarmed, que segui, juntamente com toda a legislação vigente, para a realização deste relatório. (1-3)

2. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos realizados pelos SF hospitalares, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital. (1)

A gestão de medicamentos tem várias fases, começa na selecção, aquisição e armazenagem, passando pela distribuição e acabando na administração do medicamento ao doente, assegurando assim, a correta utilização dos medicamentos,

nas condições ideais, em quantidade e qualidade, no local e momento certo e com o menor custo total, respeitando todos os requisitos legais.

A gestão de *stocks* encontra-se totalmente informatizada pelo Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SIGCM). Nesta aplicação os medicamentos estão reunidos de acordo com o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), criado pelo Infarmed. Este setor inclui um farmacêutico hospitalar responsável, um TSDT, um AO e os Administrativos do Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

2.1 Seleção e aquisição de medicamentos

O farmacêutico hospitalar é responsável por garantir aos doentes os medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos de melhor qualidade e aos mais baixos custos. A seleção e a aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde são fatores fundamentais na atividade hospitalar, sendo um processo dinâmico, contínuo e multidisciplinar da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar em colaboração com os SLH.

O Guia Terapêutico do CHUCB, é uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde, que se encontra disponível para prescrição e uso. Anualmente, é atualizado e encontra-se para consulta na Intranet do CHUCB. Quando há necessidade de inclusão de novos fármacos no guia farmacoterapêutico, é necessário fazer-se um pedido de introdução à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). O médico deve solicitar à CFT a sua inserção no Guia através de um impresso próprio interno, sendo depois emitido um parecer, tendo em consideração o benefício terapêutico do fármaco a introduzir relativamente aos que já existem disponíveis. Seis meses depois, procede-se a uma reavaliação do medicamento para avaliar o custo-benefício e para aprovação ou não por parte da CFT.

2.2 Sistemas e critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos tem em conta a análise ABC, que permite definir as quantidades necessárias de cada produto.

O processo de aquisição começa com a análise dos artigos que possuem um ponto de encomenda abaixo do estabelecido. Para cada medicamento ou produto farmacêutico há um *stock* mínimo definido tendo em conta os consumos.

Um pedido de compra normal tem geralmente um prazo de entrega de 7 dias. Os pedidos de aquisição centralizada ou compra agregada, são procedimentos de aquisição previstos no código de contratação pública, sendo que, os SF não podem escolher o fornecedor, sendo este atribuído pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) através de uma agregação do catálogo de aprovisionamento público (CPA). Quando os SPMS pré-qualificam os fornecedores e os disponibilizam no catálogo, o hospital pode adjudicar os pedidos de compra a um desses fornecedores. Caso não seja possível utilizar estes dois tipos de aquisição, o farmacêutico afecto ao SLH pode recorrer a uma compra direta com o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A aquisição pode também ser feita através de concursos públicos limitados, onde o CHUCB fica responsável pela escolha dos fornecedores.

Em caso de urgência, podem ser feitas requisições aos distribuidores locais ou à farmácia comunitária (Holon Covilhã), com entrega no próprio dia, quando se trata de medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar. Podem também ser pedidos empréstimos a outros hospitais ou um pedido de compra direta aos fornecedores, com entrega entre 24-48h.

A aquisição de gases medicinais também é da responsabilidade dos SF. Estes podem ser armazenados em cisternas ou adquiridos em garrafas, e para cada um destes casos existe um procedimento a seguir.

O setor de aquisição pode adquirir medicamentos ao abrigo de uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE). Esta autorização necessita de autorização prévia concedida pelo Infarmed. Por vezes, também é necessário pedir AUE para medicamentos sob avaliação farmacoeconómica, ou seja, quando se pretende usar um medicamento numa indicação terapêutica para a qual não existe financiamento do Estado. Há também a possibilidade de os SF do hospital fazerem um pedido de AUE por rutura de *stock* em todos os titulares de AIM em Portugal. Cada AUE corresponde a um medicamento e tem validade definida, são válidas até esgotar a quantidade proposta no pedido. (4)

A taxa de pedidos de compras urgentes e o número de rupturas de *stock* constituem dois dos indicadores de qualidade deste setor, assim como, a imputação mensal dos consumos referentes aos gases medicinais.

Durante o estágio, pude observar a realização de pedidos de compras normais feitos por via electrónica (aquisição centralizada, consulta do CPA, compra direta ou concurso limitado).

2.3 Receção e conferência dos produtos adquiridos

A receção dos medicamentos e produtos de saúde é feita de forma rigorosa. No CHUCB, a conferência de medicamentos e outros produtos de saúde é feita em local independente com acesso direto ao exterior, que permite a facilidade de cargas e descargas.

Numa primeira instância, os SLH fazem uma conferência administrativa prévia, nomeadamente se a quantidade do produto rececionado e o preço de aquisição está de acordo com o que foi encomendado e está descrito na nota de encomenda. Posteriormente, a conferência (qualitativa e quantitativa) é efetuada já nos SF pelos SLH juntamente com um TSDT. Verificam-se prazos de validade e estado das embalagens (rejeitam-se embalagens danificadas e artigos cujo transporte não respeite condições especiais).

Após a receção prévia e registo de entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos na aplicação informática, o TSDT, realiza uma segunda conferência. A conferência de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), que devem vir acompanhados pelo Anexo VII enviado no momento da aquisição. Os hemoderivados devem vir com o Boletim de Análise e do Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), emitidos pelo Infarmed, os quais devem ser arquivados nos SF.

Os medicamentos citotóxicos devem ser rececionados de forma segregada dos restantes medicamentos e deve-se verificar, se não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte. Todos os artigos da cadeia de frio devem ser imediatamente encaminhados para uma câmara frigorífica destinada para o efeito, até à sua conferência. Os medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses, só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pela aquisição dos produtos ou pela diretora do serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo dos mesmos.

Todas as não-conformidades detetadas na receção (erros no lote, quantidade, validade, estado de conservação) constituem indicadores de qualidade deste setor.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar a receção e a respetiva conferência de diversas encomendas.

2.4 Armazenamento

No armazenamento dos medicamentos deve assegurar-se que são cumpridas todas as condições de temperatura (máximo 25 °C), humidade (inferior a 60 %) e proteção da luz (proteção da luz solar direta). O armazenamento dos produtos é feito de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. (2)

Os medicamentos são enviados para o armazém central (armazém 10) onde são guardados e redistribuídos para os restantes sectores. O armazenamento é feito segundo o princípio “*first expire – first out*” (FEFO) ou de acordo com o prazo de validade. Este processo é realizado pelo AO sob a orientação do TSĐT.

Para os medicamentos destinados ao sistema de distribuição individual (dose unitária) que não venham devidamente identificados e todos aqueles que se justifique, são elaborados rótulos. Em cada rótulo deve constar a identificação do medicamento por Denominação Comum Internacional (DCI), dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade.

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversos sectores ou prateleiras estando organizados em cada um deles por ordem alfabética do DCI. Estes sectores estão divididos por: sector geral; reservas; alimentação entérica e parentérica; estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (em cofres fechados) e citotóxicos.

O armazém central tem ainda duas câmaras frigoríficas destinadas ao acondicionamento de produtos termolábeis e três salas onde se encontram armazenados injetáveis de grande volume, desinfetantes, antissépticos e inflamáveis. As matérias-primas encontram-se armazenadas no laboratório.

De forma a garantir uma utilização segura da medicação e a reduzir erros inerentes à distribuição, estão implementados em todos os locais de armazenamento da farmácia e dos serviços, e nos carros de reposição por níveis, sinais de alerta de fácil compreensão e leitura. São usados sistemas de cores para diferentes dosagens, para medicamentos potencialmente perigosos ou de alto risco é colocado o sinal de “perigo” com fundo amarelo e medicamentos *Look- Alike*, *Sound-Alike* (LASA) que possuem escrita ou fonética semelhante, são identificados com alteração do grafismo na denominação,

aplicando o método de inserção de letras maiúsculas (*Tall Man Lettering*) e sublinhado no meio das letras minúsculas. (5)

A transferência de medicamentos e produtos pertencentes ao armazém central para outros armazéns é efetuada mediante transferência direta ou através de um pedido de reposição de *stock*.

Durante o período de estágio, colaborei no armazenamento de medicamentos.

2.4.1 Controlo de *stocks* e prazos de validade

O controlo dos *stocks* é feito de forma regular, através de auditorias efetuadas nos diferentes armazéns baseando-se em princípios de controlo de qualidade. Semanalmente, há contagem dos *stocks* de forma repartida e em dias específicos. As contagens resultantes são conferidas com o *stock* informático e caso existam divergências, estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas.

O controlo dos prazos de validade é da responsabilidade do TSDT afecto à logística. No final de cada mês, é impressa uma listagem que contém todos os produtos com validade a expirar dentro de quatro meses.

Todos os medicamentos cuja validade tenha expirado são transferidos para o armazém de quarentena (armazém 18), com excepção dos citotóxicos, estupefacientes que vão para locais separados.

Os reguladores das contagens são indicadores de qualidade deste setor, assim como, o número de artigos cuja validade termina em quatro meses, a taxa de abates de medicamentos (em número ou valor) e o número de intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos, como as devoluções.

Durante o estágio tive a oportunidade de fazer a contagem de *stocks* de determinados medicamentos e produtos de saúde do armazém 10 e 120. Colaborei também na revisão do guia de prazos de validade de medicamentos multidoso.

2.5 Distribuição

A distribuição de medicamentos e produtos de saúde, efetuada nas unidades hospitalares é da responsabilidade da farmácia hospitalar. Pretende-se com um

processo eficiente, uma melhor gestão da despesa com medicamentos e produtos de saúde e uma maior segurança dos doentes, associada a uma diminuição de erros relacionados com a dispensa e a administração. A distribuição visa garantir a disponibilidade do medicamento e produtos de saúde, onde e quando necessário, e garantir o cumprimento dos procedimentos legais que envolvem os mesmos. A distribuição de medicamentos é sempre da responsabilidade do farmacêutico, que tem de validar a prescrição médica. (4)

Nos SF do CHUCB a distribuição de medicamentos pode ser dividida em distribuição a doentes em regime de internamento (Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária (DIDDU); Sistema de Distribuição Tradicional; Distribuição por Reposição de *stocks* nivelados com troca de carros; Distribuição a doentes em regime de ambulatório e Distribuição por reposição de *stocks* nivelados através do sistema semi-automático *Pyxis*).

2.5.1 Sistema tradicional ou clássico

O sistema de distribuição tradicional consiste num *stock* pré-definido para um determinado serviço, previamente estabelecido entre o farmacêutico responsável pela logística, o enfermeiro chefe e a diretora do serviço, tendo como referência os perfis de consumo desse mesmo serviço. Esses perfis são guardados na SGICM, servindo para gerar uma requisição eletrónica de reposição do *stock*, que é elaborada pelo enfermeiro chefe. Seguidamente, a requisição é impressa e preparada pelo TSDT afeto ao armazém central. Posteriormente, é feita a conferência e a saída da medicação no sistema informático também pelo TSDT. O transporte para o serviço clínico é feito por um AO, e a conferência pelo enfermeiro.

As reclamações feitas pelos serviços, relacionadas com erros na satisfação de pedidos da distribuição tradicional, constituem um dos indicadores de qualidade.

Durante o estágio curricular, tive a oportunidade de auxiliar na preparação da medicação requisitada e assisti por diversas vezes à validação da medicação antes do seu envio para os respetivos serviços clínicos (SC).

2.5.2 Sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros

A reposição por *stocks* nivelados é realizada com base num *stock* pré-definido em cada serviço, de acordo com as necessidades e o número de doentes atendidos pelo mesmo. Este sistema de distribuição garante a acessibilidade imediata ao medicamento. (2)

A 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), dispõem deste sistema. Os serviços da UCI e da UAVC são os únicos que dispõem de dois carros. Quando um carro é repostado, é levado para o respetivo serviço pelo AO afeto ao serviço, e trocado por outro, que é trazido de novo para os SF para reposição do *stock*. Para os restantes serviços que só têm um carro disponível, quando este é trazido para os SF, é restabelecido o *stock* com a maior brevidade possível, para ser levado novamente para o SC.

Cada um destes carros tem uma composição quantitativa e qualitativa fixa que é repostada com a periodicidade estabelecida entre os SF e os SC. Caso o *stock* pré-definido não esteja completo, dispensa-se a quantidade que falta, imputando os consumos ao serviço em questão por leitura óptica dos códigos de barras existentes nas gavetas do carro com o auxílio do adaptador portátil (PDA). A reposição dos carros é realizada pelo TSDT.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na reposição e verificação de *stocks* dos carros.

2.5.3 Distribuição individual diária em dose unitária

A DIDDU é o sistema de distribuição de medicamentos considerado mais seguro e eficaz, visto que, aumenta a segurança no circuito do medicamento, há um melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuição dos riscos de interações e erros de medicação, redução do tempo da enfermagem em atividades relacionadas com os medicamentos e redução dos desperdícios. (1)

Este processo de distribuição no CHUCB tem início com a prescrição médica informatizada feita através do SGICM. A prescrição é devidamente interpretada do ponto de vista farmacoterapêutico e validada pelos farmacêuticos responsáveis por essa área na sala de validação. Durante a validação, o farmacêutico deve dar atenção à verificação da dose, frequência e via de administração correta, possíveis interações farmacológicas, duplicação terapêutica, medicamentos não presentes no guia

farmacoterapêutico do CHUCB ou a prescrição de antibióticos de uso restrito sem preenchimento da respetiva justificação.

Em caso de alguma dúvida ou inconformidade relativamente à prescrição, o farmacêutico contacta o médico assistente do doente ou o médico de apoio. O farmacêutico tem ainda acesso a outras informações úteis como, calendarização da dispensa, valores referentes a parâmetros bioquímicos e outras observações de relevância relativas ao doente.

O farmacêutico durante a validação tem ainda que verificar qual a medicação que irá ser distribuída por dose unitária ou por outro tipo de distribuição, como exemplo, tem as apresentações que existem sobre a forma de multidose (brometo de ipratrópio, salbutamol) e nesses casos é enviada apenas uma unidade para o doente.

Após a validação, o farmacêutico procede à emissão e impressão do mapa de distribuição para cada SC de internamento e envio do mesmo para os sistemas semi-automáticos (Kardex e sistema automático de reembalagem (FDS)).

As doses unitárias são colocadas em cassetes que contêm compartimentos individualizados (gavetas) identificados com o serviço, nome do doente e número da cama. Cada gaveta tem quatro divisórias, correspondentes aos diferentes momentos de administração dos medicamentos: pequeno-almoço, almoço, jantar e à medicação prescrita em SOS, como por exemplo analgésicos, ou anti-hipertensores.

Os SC para os quais neste momento se procede à distribuição em DIDDU são: cirurgia 1; psiquiatria e abuso de substâncias agudas; UCI; unidade UAVC; medicina 1 e 2; pneumologia; especialidades médicas; pediatria; unidade de cuidados agudos diferenciados – UCAD; gastroenterologia; ortopedia; obstetrícia e ginecologia.

A entrega da medicação aos SC é feita por um AO, exceto aos fins-de-semana e feriados que é da responsabilidade dos SC virem buscar a medicação à farmácia.

Quando o AO da farmácia entrega diariamente a medicação nos SC, recolhe os do dia anterior e os TSDT procedem à devolução informática da medicação que vem nas gavetas.

Durante o estágio tive a oportunidade de ver a validação da prescrição médica por parte do farmacêutico. Particpei também na elaboração de um folheto informativo para as equipas de enfermagem.

2.5.4 Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A dispensa de medicação em ambulatório surge da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas devido às características da própria patologia, à potencial carga tóxica dos fármacos, à necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica, ou também, pelo elevado valor económico muitas vezes associado, pois a comparticipação de certos medicamentos só é de 100 % quando dispensados pelos SF hospitalares. (1,3) São cedidos gratuitamente os medicamentos que se encontram regulamentados por diplomas legais publicados pelo Ministério de Saúde. São exemplos de patologias legisladas, cuja terapêutica é cedida gratuitamente pelas farmácias hospitalares: VIH, VHC, EM, ELA, IR, Doença de *Crohn*, foro oncológico, patologias do foro dermatológico e reumatológico (portaria 48/2016), patologias do foro psiquiátrico (despacho 5609/2021), entre outras. (6,7) São também dispensados gratuitamente medicamentos de uso exclusivo hospitalar (MSRMR de uso exclusivo hospitalar) e medicamentos aprovados pelo Conselho de Administração (CA), tais como manipulados e anti-bacilares, de forma a acompanhar mais de perto certas patologias.

A distribuição em ambulatório tem como vantagens a redução de custos relacionados com o internamento hospitalar, a redução dos riscos inerentes a um internamento e a possibilidade de o doente continuar o tratamento fora do ambiente hospitalar. (8) O setor de ambulatório possui dois armários, um cofre metálico de dupla fechadura (para armazenar MEP), um dispensador semiautomático *Consis* e dois armários frigoríficos, consoante as normas do Manual da Farmácia Hospitalar.

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica. Na prescrição têm de constar a identificação do doente e do médico prescriptor, data da emissão, designação dos medicamentos por DCI ou nome genérico, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica. Geralmente a medicação é cedida ao próprio ou a algum familiar/amigo/cuidador, para 3 meses, caso seja de baixo valor e a farmácia tenha *stock*. Se a medicação for de valor monetário elevado, a dispensa é só feita para 1 mês, embora todos os casos sejam avaliados individualmente. No contexto pandémico em que vivemos atualmente, segundo as

orientações do Infarmed a dispensa de terapêutica pode ser realizada por períodos superiores. No CHUCB foi adotada a regra de cedência até 3 meses, se o *stock* assim o permitir e se o doente for aderente à terapêutica. No primeiro ato de dispensa deve, idealmente, ser o utente a dirigir-se aos SF, de forma a serem tiradas quaisquer dúvidas existentes, explicar a posologia, as reações adversas, condições de armazenamento e quando deve levantar a próxima medicação. Também na primeira dispensa o utente deve assinar um termo de responsabilidade pela terapêutica dispensada. É-lhe também entregue um documento com o valor da medicação, de forma a consciencializar o utente, de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício. Quando isso não é possível, o farmacêutico que se encontra no setor ambulatório realiza uma teleconsulta farmacêutica, de forma a explicar ao utente os itens anteriormente mencionados.

Após validação da prescrição, no acto de dispensa é também cedido ao utente, caso necessário, informação escrita, sob a forma de folhetos informativos, elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor de ambulatório. Através de uma linguagem simples, estes folhetos contêm o nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos secundários frequentes que podem surgir e o contacto telefónico dos SF.

Após a dispensa, procede-se ao registo informático no processo do doente (número de unidades dispensadas e lote(s)). Para toda a medicação cedida é feita no dia seguinte uma conferência e posteriormente em Excel são registadas para as seguintes patologias legisladas (foro oncológico, biológicos, esclerose lateral amiotrófica, VIH, esclerose múltipla, hepatite C, e artrite reumatóide) e não legisladas (hipertensão pulmonar, tuberculose, hepatite B) um seguimento de cada doente (patologia+medicamento(s)), por forma a verificar a adesão à terapêutica e avaliar e gerir os níveis de *stocks*. Quando é verificada uma não adesão à terapêutica, o farmacêutico reporta essa informação, via informática, ao médico prescriptor.

Diariamente são preparadas as medicações para o Hospital de Dia, para a psiquiatria e Hospital do Fundão, se necessário.

Mensalmente é feito o registo mínimo biológico, que diz respeito ao seguimento das patologias que constam na Portaria n.º 48/2016 de 22 de Março, e posteriormente é enviado para o Infarmed. (6)

Semanalmente, é feita a contagem de medicamentos do armazém 20 (armazém do setor de ambulatório) e do armazém 10 (para contabilizar os MEP).

Mensalmente, o farmacêutico envia para os serviços financeiros a faturação referente a todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.

Durante o estágio participei na dispensa de medicação, fiz reposição de medicamentos no *Consis*. Atualizei alguns folhetos informativos respetivamente o da Pirfenidona 267 mg cápsulas, Palbociclib 75, 100, 125 mg cápsulas, Symtuza e Vedolizumab 300 mg pó para concentrado para solução de perfusão. Elaborei também um folheto informativo de um novo fármaco, o Selpercatinib 40, 80 mg cápsulas. Realizei também o seguimento farmacoterapêutico em Excel. Efetuei ainda a contagem semanal de stocks do armazém 20. Qualquer regularização de *stock* é registada, constituindo um indicador de qualidade.

2.5.4.1 Medicamentos sujeitos a circuitos especiais

Medicamentos hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma humano constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estes medicamentos são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não se podem sintetizar por métodos convencionais, pelo que são obtidos de plasma de doadores humanos sãos, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação, sendo os principais: albumina, imunoglobulinas e fatores da coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protrombínicos). (9) A requisição, distribuição e administração de hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. (10)

Os medicamentos hemoderivados são sujeitos a um circuito de distribuição especial por serem componentes fisiológicos e poderem estar associados a uma causalidade entre administração e deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.

Os SF do CHUCB efetuam a distribuição de medicamentos hemoderivados para os serviços clínicos e para os doentes atendidos nas consultas externas. A dispensa para os SC é feita mediante a apresentação da prescrição médica efetuada em impresso próprio para o efeito. Este impresso é constituído por duas vias, “Via Farmácia” (autocopiativa) e “Via Serviço”.

O farmacêutico que recebe a requisição do hemoderivado confirma o correto preenchimento pelo serviço requisitante dos Quadros A e B. Após validação, o farmacêutico procede à dispensa do medicamento preenchendo o Quadro C (nome do medicamento, lote, laboratório de origem/fornecedor e o CAUL emitido pelo Infarmed). Todos estes processos de registo, desde a requisição, distribuição e administração dos hemoderivados, permitem uma fácil rastreabilidade da medicação dispensada e leva a um maior controlo da mesma. Em cada medicamento requerido é colocada uma etiqueta com a identificação do doente e do respetivo serviço. O farmacêutico responsável pela dispensa procede ao *input* informático do medicamento hemoderivado fornecido ao serviço clínico requisitante, anotando na “Via Farmácia” o número de registo da imputação.

Somente a “Via Farmácia” fica arquivada nos SF (durante 50 anos), a “Via Serviço” é enviada, conjuntamente com a medicação, para o serviço requisitante. Posteriormente o Quadro D é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração, sendo arquivada no processo clínico do doente.

Quando a dispensa de um hemoderivado é efetuada diretamente ao utente em regime de ambulatório (doentes hemofílicos), o impresso e quer a “Via Farmácia” quer a “Via Serviço” ficam arquivadas nos SF.

O que não é administrado ao utente é devolvido aos SF num período de 24 horas. Quando isto acontece, o enfermeiro deve registar no Quadro D da “Via Serviço” a devolução, juntamente com a data e assinatura. O farmacêutico responsável pela receção do hemoderivado procede ao registo informático dessa devolução, anotando na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução.

Por motivos de segurança e em caso de urgência existem nos serviços de sangue do CHUCB e a mesma quantidade nos serviços do Hospital do Fundão, 4 ampolas de

fibrinogénio em caso de hiperfibrinólise aguda e 4 de complexo protrombínico para usar perante um AVC hemorrágico.

Durante o estágio auxiliei a farmacêutica na dispensa de hemoderivados e verifiquei o consumo de hemoderivados (gerado por utente) e respetivo CAUL.

2.5.4.2 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias extremamente importantes para a medicina e as suas propriedades, desde que usadas de forma correcta, podem trazer benefícios terapêuticos a um número alargado de situações de doença. Sob a égide das Nações Unidas, entidade competente nesta matéria em todo mundo, foi ratificada por cerca de 200 países a Convenção contra o Tráfico de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas. Em Portugal, a responsabilidade de supervisão e fiscalização do uso de substâncias psicotrópicas e estupefacientes recai no âmbito das competências do Infarmed. (11)

Os estupefacientes e psicotrópicos são, para efeitos de prescrição diferenciada, os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos (contidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, na sua redação atual e no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, na sua redação atual). (12)

A necessidade destes fármacos serem sujeitos a uma legislação restrita deve-se às suas características, pois são fármacos que atuam ao nível do sistema nervoso central (SNC), alguns com janelas terapêuticas muito estreitas. O seu consumo pode conduzir à dependência psíquica e física, bem como a fenómenos de tolerância podendo levar ao abuso do seu consumo.

Nos serviços farmacêuticos, efetua-se a receção do pedido e a respectiva validação, para que posteriormente, se proceda à dispensa da medicação pelo SC que a requereu. O circuito termina com a receção da medicação no SC, a sua preparação e administração ao doente, a quem é destinada.

Todos os movimentos de MEP entre os SF e os SC têm de são efetuados num livro de requisições (Modelo nº1509 designado por “Anexo X”), aprovado pelo Infarmed, sendo que, as folhas do livro de requisição são autocopiativas, constituídas por original e duplicado.

A cedência de MEP é efetuada mediante a apresentação do “Anexo X” que tem de estar devidamente preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração, e assinado pela diretora do serviço requisitante ou legal substituto. No caso dos MEP e benzodiazepinas que se encontram no *Pyxis*, é feita uma verificação diária do *stock* disponível e a reposição é feita por um farmacêutico no próprio SC.

Cada requisição apenas pode conter uma única substância ativa (embora possamos ter diferentes doentes, desde que o MEP seja o mesmo) e deve vir preenchida com a identificação do doente e o respetivo número do processo clínico, dose do medicamento, data da administração e assinatura de quem administrou. Em caso de constituição temporária de *stock* ou em situações de devolução, a identificação do doente é substituída pelo respetivo registo de constituição. No caso de desperdício o “Anexo X” deve ser registado e assinado por dois enfermeiros.

Após validação e dispensa dos MEP pelo farmacêutico, a requisição é assinada em local próprio por quem cede a medicação e por quem a recebe. O original permanece nos SF e o duplicado acompanha a medicação para o respetivo SC. O farmacêutico imputa informaticamente os MEP, com registo dos respetivos lotes, e no final é gerado um registo de consumo ao serviço requisitante.

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico afeto ao setor de ambulatório e, trimestralmente, são enviados ao Infarmed todos os movimentos de MEP.

A monitorização do controlo periódico de estupefacientes nos SC, a monitorização de não conformidades detetadas na contagem semanal e o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes constituem três indicadores de qualidade deste setor. A contagem de *stocks* é também importante para avaliar que não há desvios de medicação e verificar os prazos de validade, para que não haja desperdícios.

Neste âmbito participei na dispensa de MEP aos SC, que apresentavam as requisições no “Anexo X”, que funciona como reposição da medicação já administrada. Realizei o *input* (é gerado um consumo por serviço ou por doente) e repetitiva conferência de MEP. Juntamente com a D.Helena (administrativa) fiz a contagem de MEP do armazém 20 e do 10.

2.5.5 Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*

O *Pyxis* é um sistema de distribuição automatizado e semiautomático que permite a gestão, o armazenamento e a dispensa dos produtos farmacêuticos. Este sistema permite criar um *stock* controlado nos serviços. Tem como vantagens a reposição dos *stocks* ser feita por profissionais da farmácia, permite a inexistência de *stocks* duplos; diminui a possibilidade de erros; a medicação é corretamente identificada; existe uma elevada segurança e controlo; há um reconhecimento de quem participa no circuito do medicamento, desde a reposição dos produtos farmacêuticos à dispensa da medicação.

O *Pyxis* existe em quatro SC do CHUCB: Urgência Pediátrica; UCAD; Urgência Geral e Bloco Operatório. Todos estes sistemas de distribuição semiautomática estão conectados a um computador central localizado no armazém 10, do qual é emitida a listagem para reposição de *stocks*. O *stock* é verificado diariamente e a sua reposição é definida consoante as necessidades de cada SC.

O processo de reposição consiste numa transferência dos produtos em falta do armazém central para o respetivo *Pyxis*. Só quando um medicamento é retirado do *Pyxis* é que é gerado um consumo/débito pelos enfermeiros e quando este atinge um valor mínimo é feita uma requisição automática que faz surgir o produto na lista de medicamentos a repor. A reposição dos *Pyxis* é da responsabilidade do TSDT afeto ao armazém 10, que se desloca a cada um dos SC, à exceção dos estupefacientes e psicotrópicos que são da responsabilidade exclusiva de um farmacêutico afeto ao setor do ambulatório. Mensalmente, são verificados os prazos de validade dos medicamentos, por um TSDT. Sempre que se encontram medicamentos fora de validade, é gerado um consumo por perda de validade que é imputado ao serviço em questão.

Durante o estágio, tive a oportunidade de ir ao serviço de urgências e ao bloco operatório e auxiliar a farmacêutica na reposição de estupefacientes e benzodiazepinas.

2.6 Dispensa de proximidade

A dispensa de proximidade é um programa implementado em vários hospitais do país, incluindo o CHUCB. Garante à pessoa com doença o acesso à sua medicação no hospital perto da sua residência, assegurando assim a proximidade, mantendo a segurança e monitorização farmacêutica do tratamento bem como a rastreabilidade do processo de dispensa.

Esta dispensa existe entre o Hospital de Santo António no Porto e o CHUCB para o fármaco Tafamidis, usado na polineuropatia amiloidótica familiar. Com o impacto da COVID-19 nas comunidades e sistemas de saúde gerou-se a necessidade de encontrar novas soluções e respostas dos profissionais de saúde para assegurar as necessidades dos doentes. O acesso a medicamentos dispensados em regime de ambulatório pela farmácia hospitalar promoveu a adopção de medidas para garantir que as restrições de mobilidade e confinamento não implicavam a quebra de acesso a estes medicamentos com impacto ainda mais gravoso para a saúde do país. Assim, após a articulação entre SF do CHUCB, do hospital de Castelo Branco e da Guarda, criou-se um programa de dispensa de proximidade, garantindo a medicação ao utente sem que este tenha de deslocar-se grandes distâncias. (13)

3. Farmacotecnia

Nem sempre a indústria farmacêutica tem a solução adequada para todos os doentes, assim, com o objetivo de garantir a melhor resposta para situações específicas, existe o setor de Farmacotecnia – produção e controlo nos SF. Esta é uma área extensa, que engloba a preparação de medicamentos estéreis, a reconstituição e/ou diluição de medicamentos citotóxicos, a formulação de preparações parentéricas, a preparação de não estéreis e a reembalagem de doses unitárias sólidas. A área de farmacotecnia do CHUCB encontra-se dividida na zona de preparação de não estéreis; zona de preparação de estéreis (citotóxicos e nutrição parentérica (NP)) e zona de reembalagem. Os recursos humanos (RH) desta área englobam dois farmacêuticos e um TSDT.

3.1 Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

A NP pode ser definida como o aporte, por via endovenosa, de nutrientes. Pode ser considerada parcial se fornece apenas uma parte dos nutrientes ou total se o aporte contém as quantidades adequadas de todos os nutrientes essenciais. A necessidade da sua utilização depende de 2 factores: a gravidade da lesão e o grau de desnutrição. A NP está indicada em casos de desnutrição severa, com risco de comprometimento duma resposta terapêutica eficaz; em doentes pouco ou não desnutridos nos quais a toxicidade dos tratamentos não permite que a simples alimentação oral seja suficiente para compensar as necessidades metabólicas num período de 7 a 10 dias, nomeadamente nas complicações da radioterapia (grau 3/4); quando o estado

nutricional compromete o prognóstico vital do doente e em situações de obstrução/mau funcionamento do tubo digestivo. (14)

No CHUCB são utilizadas bolsas de nutrição parentérica *standard*, comercializadas pela indústria farmacêutica, constituídas por compartimentos de macronutrientes (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) e electrólitos. Estes compartimentos estão separados por zonas seladas que se rompem aquando da sua preparação. Estas são manipuladas nos SF que, mediante prescrição médica, as reconstituem e aditivam, caso seja necessário. Antes da aditivação da bolsa, deve-se comprovar a sua compatibilidade, de acordo com a tabela de aditivações máximas permitidas pois os aditivos (electrólitos, vitaminas hidro e lipossolúveis, oligoelementos, entre outros) podem ser incompatíveis. As bolsas podem ser armazenadas à temperatura ambiente com um prazo de validade indicado pelo fornecedor, sem necessidade de refrigeração, antes da sua manipulação. Após manipulação, passam a ter uma validade entre 6/7 dias + 24/48 horas, dependendo das indicações do fornecedor, sendo conservadas entre 2-8 °C.

O setor da farmacotecnia possui 3 bolsas distintas de NP disponíveis para prescrição, e diferenciam-se quantitativamente na sua composição, aporte calórico e veia de administração. A veia a administrar (central ou periférica) depende sobretudo da osmolaridade que a bolsa apresenta. Quando a via de administração é a veia periférica, a osmolaridade não deverá ser superior a 800 mOsm/L, pois acima desse valor o risco de flebite é elevado. Por sua vez, quando a via de administração é feita pela veia central (constitui a via preferencial nas situações de administrações mais prolongadas ou nos casos em que não é possível obter um acesso periférico viável), permite a administração de valores superiores de osmolaridade (1600 mOsm/L) dado o calibre das veias e a (quase) ausência de risco de flebite. (14)

Uma das condições necessárias para a produção de bolsas NP é a sua esterilidade, deste modo a sua reconstituição e aditivação é realizada num sistema modular de salas limpas que encontra-se dividido em dois espaços: a pré-sala ou antecâmara onde o operador se equipa e efetua a higienização e desinfeção das mãos, e a sala de preparação onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar horizontal, onde se efetua a preparação das bolsas. Ambas as áreas possuem pressão positiva, relativamente à pressão atmosférica, sendo que, a pressão da pré-sala deverá situar-se entre 1-2 mmH₂O, enquanto na sala principal o valor deve rondar os 3-4 mmH₂O. O ar é condicionado, deslocando-se a uma velocidade definida através de linhas paralelas, originando uma pressão positiva dentro da zona de preparação. Dispõe de um filtro

HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação. Quando a câmara se encontra em funcionamento existe uma pressão de ar positiva na zona de trabalho, localizada no interior da câmara, que assegura a proteção do produto. Deve ser ligada, pelo menos 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, para que o fluxo de ar laminar estabilize e sejam retiradas todas as partículas em suspensão, e deve permanecer ligada 20 minutos após término da preparação para que sejam arrastadas quaisquer partículas que estejam em circulação.

O material e matérias-primas necessários à elaboração das preparações (agulhas, seringas, bolsas, etc.), dão entrada na sala de preparação através de um *transfer* de dupla porta. O material cortante/perfurante deve ser colocado em contentores amarelos de plástico rígido, que quando cheio até ao limite são fechados e colocados em sacos de cor vermelha. O restante material e equipamento de proteção individual é colocado em saco preto (lixo doméstico).

A limpeza das salas deve ser feita de acordo com o procedimento interno do CHUCB, por um AO. Diariamente é realizada a limpeza das salas limpas e inicia-se da zona menos contaminada até à zona mais contaminada.

O início do ciclo de preparação das bolsas de NP começa na prescrição, que é validada pelo farmacêutico, sendo também confirmada a via de administração e velocidade de perfusão. Considera-se que a bolsa de NP é destinada a uma perfusão de 24 horas, caso não haja indicação em contrário pelo médico. Para cada preparação deverá ser confirmado que os medicamentos a preparar correspondem aos prescritos e constantes no rótulo. Deverá ainda ser verificada a integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases.

As bolsas são constituídas por três compartimentos separados: glúcidos, aminoácidos e lípidos, sendo que a reconstituição e aditivação deve ser feita segundo as indicações do fabricante. As bolsas tri-compartimentadas são de fácil manuseamento e contém portas de aditivação rígidas e auto-vedantes, o que permite reduzir o risco de picadas e gotejamento. No fim da preparação, são armazenadas em sacos fotoprotetores para garantir a sua estabilidade e proteção da luz, e armazenadas no frio até serem transportadas para o serviço correspondente. O saco é identificado com um rótulo que contém a identificação do serviço e do doente; descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa; data de administração; volume total da preparação; ritmo de

perfusão; via de administração (central ou periférica), sublinhada a marcador fluorescente; data e hora da preparação; prazo de utilização e condições de conservação e rubrica do operador.

É muito importante haver um controlo microbiológico, assim, semanalmente é enviada uma amostra, em duplicado, da preparação final (duas seringas contendo 5 mL retirados de uma bolsa de NP) ao laboratório de patologia clínica para controlo da técnica asséptica. Quinzenalmente é feita a monitorização microbiológica da superfície de trabalho, tanto da câmara como da sala limpa (neste caso, mensalmente), através da passagem de zaragatoas em locais de amostragem diferentes e de forma rotativa, e o controlo microbiológico das dedadas das luvas utilizadas pelo manipulador, colocando as dedadas dos cinco dedos tanto da mão direita como da mão esquerda em placas com meio de gelose sangue. Na câmara e na sala limpa, são também colocadas placas com meio de gelose sangue (uma aberta e outra fechada (de controlo)) durante aproximadamente 4 horas, para controlo do ar passivo. Tanto as zaragatoas como as placas são identificadas e enviadas ao laboratório para posterior análise.

Semanalmente é feita uma contagem do *stock* do armazém 10 (armazém central) de bolsas de NP e anticorpos monoclonais e do armazém 13, constituindo um indicador de qualidade.

Durante o estágio, tive a oportunidade de reconstituir e aditivar com oligoelementos, multivitaminas e aminoácidos (alanina-glutamina) bolsas de NP tanto para administração central como periférica. Presenciei também que as bolsas podem ser reaproveitadas para outros doentes, caso não tenham sido usadas e se mantenham dentro do prazo de validade. Tive também a oportunidade de deslocar-me com a Dra. Sandra Morgado aos serviços de Gastrenterologia e Urologia para verificar se haviam bolsas disponíveis para os doentes, e seguidamente fazer o respetivo registo informático da ida aos serviços. Arquivei, em suporte papel, as folhas de preparação geradas, com respetivo registo da imputação informática. Observei também a recolha de amostras do controlo microbiológico para o controlo de qualidade. Registei também diariamente as pressões e temperatura da câmara. Também observei a preparação de injetáveis de Cefuroxima, usados como prevenção de infeções em doentes submetidos a operação às cataratas e de Bevacizumab, usado no edema da retina, ambas usadas *off-label*. Registei também a temperatura e as pressões da câmara.

3.2 Reconstituição e diluição de fármacos citotóxicos

A fim de preparar medicamentos citotóxicos de qualidade consistente e com segurança, é fundamental que o pessoal envolvido esteja treinado e qualificado. (15) É utilizada uma câmara de fluxo de ar laminar vertical, classe II, tipo B, que garante a proteção dos preparadores, dos medicamentos e do ambiente. Nesse tipo de câmara é criada uma barreira de ar localizada entre o operador e a área de trabalho, e dispõe de dois filtros HEPA: um filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro filtra o ar que é expulso para o exterior misturando-se com a atmosfera (designação “tipo B”). Na porta há um pictograma de segurança biológica nível 3.

A câmara deve permanecer ligada cerca de 30 minutos antes de se iniciar a manipulação e desligada 20 minutos após a conclusão do trabalho. A pressão da pré-sala deve ser superior a 1 mmH₂O e inferior a 0 mmH₂O na sala de trabalho, e a temperatura não deve ultrapassar os 25 °C.

A preparação de um citotóxico é iniciada pela validação da prescrição médica. É importante verificar se a terapêutica é a adequada à patologia, o número e dia do ciclo e as doses. Geralmente, a posologia é expressa em função da área de superfície corporal (m²), em função do peso (kg) e altura do doente (cm). Com o objetivo de aumentar a eficácia, utilizam-se associações de citotóxicos em ciclos repetidos, com frequência variável. Estas associações consistem em protocolos terapêuticos de quimioterapia adequadamente validados para cada tipo de cancro.

Inicialmente, um enfermeiro do Hospital de Dia, através de um telefonema, confirma que o doente irá efetuar a quimioterapia. A hora e o nome do doente da confirmação são registados (tempo de preparação e entrega de citotóxicos não deve ser superior a 2 horas), como indicador de qualidade. Seguidamente, é feito o registo de todos os medicamentos, soluções de diluição (cloreto de sódio 0,9% e glucose), dispositivos médicos (bombas de perfusão...) utilizados, e respetivos lotes, validades e quantidades a utilizar. A integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases, deve ser também verificada. Para cada citotóxico é emitido um rótulo onde consta a identificação do serviço e do doente; designação do citotóxico; dosagem e volume; designação do solvente e volume; volume total da preparação (citotóxico+solvente); via de administração; tempo de administração; data e hora de preparação; estabilidade após preparação e condições de conservação; rubrica do operador e designação de medicamento citotóxico que é sublinhado a marcador amarelo. Seguidamente, são pulverizados com álcool etílico a 70% e colocados no *transfer*.

Os operadores têm de estar equipados com vestuário adequado (farda branca, sem acessórios, bata e luvas esterilizada, touca, cobre-pés e máscara FFP2). No fim da preparação o medicamento citotóxico é envolvido em papel de alumínio, com o respetivo rótulo. Já na zona exterior à câmara, é colocada a sinalética de segurança em função da agressividade tecidual do medicamento (citotóxico vesicante, citotóxico irritante ou citotóxico), para salvaguardar o enfermeiro que irá administrar o medicamento, em caso de derrame. O medicamento é depois colocado num saco transparente com a pré-medicação (quando aplicável), e juntamente com o duplicado da prescrição médica e é posteriormente colocado num saco auto-adesivo apropriado aos citotóxicos. No fim, é colocado numa maleta hermética, sendo transportada por um motorista para o hospital de dia.

Alguns volumes sobrantes são reaproveitados (denominados de remanescentes). Devem ser tidas em conta, as especificações dos laboratórios que comercializam os fármacos em causa e demais bibliografia relevante. Os volumes não usados saem do campo de trabalho e são mantidos em área segregada. Os frascos para aproveitamento posterior deverão ser alvo de medidas adequadas para prevenir a contaminação microbiológica (*spikes* fechados, selagem, etc.). (2)

Todo o lixo citotóxico está sujeito a uma incineração a uma temperatura mínima de 1100°C. O material cortante/perfurante, seringas e frascos são colocados em contentores de plástico rígido que depois são depositados em sacos de cor vermelha, para serem incinerados. O mesmo acontece com o material não cortante, incluindo o material de proteção individual descartável. O material de papel é colocado em saco preto (lixo doméstico). Em caso de derrames acidentais existe um *kit* de emergência para contenção de citotóxicos dentro e fora da câmara de fluxo e no hospital de dia. A limpeza e desinfeção diária da câmara é da responsabilidade do AO, bem como a recolha do lixo citotóxico.

No que diz respeito ao controlo microbiológico este é feito com a mesma periodicidade que na câmara de fluxo de ar horizontal. A única diferença reside nas amostras que são enviadas para controlo da técnica asséptica. Neste caso, a monitorização microbiológica é feita semanalmente e as amostras não contém citotóxico. São preparadas dentro da câmara de fluxo de ar vertical duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9 % + 2,5 mL de água destilada para injetáveis, que depois são enviadas para o laboratório de patologia clínica.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de assistir por diversas vezes à manipulação de citotóxicos injetáveis. Também auxiliiei na cedência do material necessário à manipulação e acondicionei os medicamentos para posterior seguimento para o Hospital de Dia. Registei também em Excel os vários ciclos de tratamento dos doentes de Quimioterapia, Pneumologia e Hematologia, de forma a fazer o seguimento dos doentes. Observei também outras preparações estéreis, como o Ganciclovir, um antivírico usado no tratamento de infeções causadas por Citomegalovírus em doentes imunocomprometidos, que devido às suas propriedades teratogénicas necessita de manipulação de câmara de fluxo laminar vertical.

3.3 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

De forma a personalizar a terapêutica farmacológica para alguns doentes muito específicos (recém-nascidos, doentes pediátricos, idosos, doentes imunocomprometidos, grávidas), nos quais a indústria farmacêutica não tem a resposta mais adequada, os SF necessitam de preparar algumas formas farmacêuticas não estéreis. Para se prepararem manipulados, quer segundo o Formulário Galénico Português ou Farmacopeia Portuguesa (preparado oficial) quer com base nas indicações do médico prescriptor (fórmula magistral) são necessárias instalações apropriadas. No CHUCB, estas preparações são feitas num laboratório, onde se encontram armazenadas as matérias-primas, o material necessário à preparação e a documentação que suporta a produção, controlo e registo. Na porta do laboratório consta um pictograma de segurança biológica nível 2.

Os SF devem sempre garantir a máxima qualidade de todos os seus produtos, pelo que é essencial, que a preparação respeite as “Boas práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados”, com base na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. (16) Entre as quais, as matérias-primas utilizadas devem vir acompanhadas do boletim analítico, devendo, estas satisfazer as exigências das respetivas monografias inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou outras previstas por lei.

No CHUCB a preparação dos manipulados não-estéreis está ao cargo de um TSDT, sendo da competência do farmacêutico supervisionar e validar todo o processo. Aquando da receção da prescrição médica, o farmacêutico deverá assegurar-se “da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente”.

A preparação de manipulados inicia-se após a prescrição médica, pedido de um serviço clínico, tal como: pediatria, neonatologia ou requisição do setor ambulatorio dos SF.

As operações devem ser padronizadas, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade final do manipulado, e baseadas em procedimentos gerais e específicos, com subsequente registo, a fim de ser possível o controlo de todas as operações envolvidas em cada preparação. Antes de cada preparação, deve verificar-se, se estão reunidas todas as condições para a manipulação e imprimem-se as fichas técnicas de manipulados com indicações relativas à data de preparação; a designação atribuída à preparação a efetuar com indicação da concentração; quantidade a preparar; lote; fórmula, com descrição de todas as matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades; material e equipamento; técnica de preparação; ensaios de verificação; material de embalagem, com indicação do número de lote e origem; modelo de rótulo; prazo de utilização e condições de conservação.

No rótulo deve constar: identificação da instituição e dos SF, incluindo o nome da diretora técnica; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração; posologia; data de preparação; prazo de validade atribuído; condições de conservação; número de lote; precauções e cuidados; identificação do doente, se aplicável; indicação – uso externo – com fundo vermelho, casos se aplique, e etiqueta – guardar no frigorífico – caso seja necessário. Os manipulados são também identificados com pictograma vermelho, quando o grau de toxicidade é elevado, amarelo para toxicidade intermédia e verde para toxicidade reduzida.

No fim da preparação deve proceder-se aos ensaios de verificação recomendados e passíveis de realização. A verificação das características organoléticas da preparação (cor, odor) é de carácter obrigatório. A determinação do valor de pH é obrigatória para todas as formulações passíveis de administração por via oral ou otologia. Posteriormente a preparação esta deve ser embalada segundo as especificações.

No laboratório, o material encontra-se dividido para uso interno e uso externo. Os reagentes são ordenados por ordem de perigo e de possíveis reações, sendo que os mais perigosos encontram-se arrumados na parte de baixo dos armários. Os reagentes inflamáveis, como o ácido acético glacial ou a essência de banana são arrumados em local específico dos SF (sala de inflamáveis). Estas medidas são tomadas por fim a evitar contaminações cruzadas. Todas as matérias-primas usadas devem ser de grau

farmacopeico. Até haver validação do farmacêutico a matéria-prima fica em quarentena.

Mensalmente, as balanças analíticas são aferidas por um TSDT. Essa aferição é realizada através de um conjunto de massas padrão adquiridas comercialmente. Pesa-se cada uma das massas em triplicado e registam-se os valores. O farmacêutico valida as pesagens e calcula através do Excel o desvio padrão. Anualmente, é realizada a calibração das balanças por uma entidade externa.

Para controlo microbiológico, mensalmente, são enviadas amostras de três manipulados de forma aleatória, para o *Labfit* (empresa externa). O controlo de qualidade/microbiológico dos manipulados e o registo de qualquer não conformidade constituem indicadores de qualidade.

Durante o meu estágio, observei a validação de manipulados por parte do farmacêutico. Verifiquei também, que o serviço ambulatorio tem de ter sempre solução oral de Nistatina em *stock*, assim como o Serviço de Urgência Pediátrica tem de ter xarope de Prednisolona.

3.4 Reembalagem

A reembalagem de medicamentos orais e sólidos é realizada por um TSDT e é essencial no sistema de distribuição de medicamentos em dose unitária individual diária e na distribuição aos doentes em regime de ambulatorio. Os medicamentos dispensados devem estar corretamente embalados e rotulados. Devem ser reembalados nos SF, em recipientes adequados, que assegurem estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. Este procedimento permite que se possa administrar ao doente a dose prescrita pelo médico, assegurando uma identificação completa e fácil do medicamento, em recipiente pronto a administrar, sem necessidade de manipulações. Devem ser reembalados: medicamentos orais sólidos comercializados que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas (1/2 dose); medicamentos orais sólidos fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens multidoses, sendo necessário reembalá-los individualmente. Nos SF são reembalados medicamentos orais sólidos através de um FDS, o qual permite a preparação mais rápida da medicação individual diária em dose unitária. Existe também uma máquina semi-automática de reembalagem (MSAR), que é utilizada para comprimidos fotossensíveis, cápsulas de medicamentos citotóxicos, comprimidos citotóxicos (mesmo que não fotossensíveis), pois é mais fácil de limpar.

O fraccionamento e reembalagem de uma forma farmacêutica oral sólida só é permitida quando este não altera as características do medicamento (nomeadamente as características farmacocinéticas e de libertação do princípio ativo).

Os medicamentos a reembalar são seleccionados tendo em atenção o respetivo lote, de modo a não existir mistura de lotes durante o processo. Apenas um único princípio ativo e um único lote é reembalado de cada vez. A FDS atribui automaticamente a validade de 6 meses, contados a partir da data de enchimento, excepto se a validade original remanescente for inferior a este período.

A libertação de um lote de reembalagem só poderá ser feita após validação pelo farmacêutico responsável pela área, garantindo-se desse modo a qualidade do produto final. A validação é feita em duas situações: no carregamento (que engloba a preparação da dose unitária) sendo exclusivo da FDS e reembalagem em manga para dispensa em ambulatório ou apoio à dose unitária, que pode ser feita pela FDS ou pela MSAR. A validação contempla a verificação integral da manga do medicamento reembalado, bem como, todos os elementos que constam no rótulo (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem, dosagem, lote e validade do medicamento reembalado e número de unidades reembaladas). Todo o processo deverá ser registado, podendo a qualquer momento consultar-se toda a história de um lote. São ainda anexas as cartonagens dos medicamentos, como forma de comprovação dos medicamentos reembalados. Qualquer não conformidade deverá ser registada, informaticamente, consistindo este um indicador de qualidade da reembalagem. Do decorrer do estágio tive a oportunidade de validar a libertação de vários lotes de medicamentos e de registar as não conformidades em formato informático.

4. Farmácia clínica

A farmácia clínica é a área voltada para o utente e visa a promoção, proteção e recuperação da saúde, prevenindo o uso inadequado de medicamentos. O farmacêutico otimiza a farmacoterapia, promove o uso racional de medicamentos de forma a melhorar a qualidade de vida do utente. Por meio da análise da terapia farmacológica, atuação interprofissional e uso de ferramentas de pesquisa o farmacêutico deve

oferecer o melhor cuidado ao paciente e a melhor informação disponível a outros profissionais de saúde.

4.1 Reconciliação terapêutica

A reconciliação terapêutica é um processo sistematizado e formal de obtenção e comparação, por doente, da lista completa e exata da farmacoterapia pré-hospitalar (princípio ativo, dose, frequência e via de administração), com a prescrição médica hospitalar (na admissão, transferência e na alta), levando à detecção de erros de medicação, denominados neste contexto discrepâncias. (17) As discrepâncias são definidas como diferenças (omissão de medicamento, diferente dose, via ou frequência, diferente medicamento, duplicação) entre a medicação habitual do doente antes do internamento, recolhida através do sistema operativo “SClinico” do CHUCB e a medicação instituída nas diferentes interfaces de cuidados (admissão, transferência e alta), e que podem causar uma reação adversa. Estas discrepâncias podem ser classificadas como intencionais ou não intencionais, sendo as não intencionais aquelas que determinam uma intervenção do farmacêutico junto do prescritor, já que constituem frequentemente erros de medicação, dos quais podem resultar danos para o doente e até mesmo a sua morte. O processo de reconciliação terapêutica tem uma responsabilidade partilhada por profissionais de saúde: enfermeiros, farmacêuticos, médicos e outros profissionais de saúde, em colaboração com os pacientes e familiares. (17)

Apresenta vantagens tais como: reduzir os erros de medicação; reduzir o risco de reações adversas, bem como os custos a ele associados; potencial redução com os gastos associados com a medicação; melhorar a comunicação entre os profissionais de saúde e todas as pessoas envolvidas no tratamento do doente; melhorar o processo relacionado com a recolha e tratamento de informação; maior adesão do doente à terapêutica; melhoria da relação farmacêutico-utente; prevenção de complicações e melhoria da qualidade de vida em doentes crónicos e melhoria das decisões terapêuticas. (17)

Na admissão hospitalar a reconciliação apresenta-se em quatro etapas fundamentais 1) recolher: após a admissão hospitalar do doente é elaborada, pelo enfermeiro, junto do doente ou familiar, uma lista de medicação de ambulatório e outras informações (comorbilidades, alergias, motivo do internamento) registadas em sistema informático; 2) comparar: o farmacêutico fará a reconciliação da medicação, nas 24h a 72h seguintes à admissão, por comparação da medicação prescrita aquando da admissão com a informação relativa à medicação pré-hospitalar, levando à detecção das discrepâncias; 3)

corrigir: etapa em que se classificam as discrepâncias como intencionais ou não intencionais sendo apenas corrigidas as não intencionais e 4) comunicar: é a etapa final em que quaisquer sugestões feitas ao regime terapêutico do doente estão documentadas, datadas e prontas a ser comunicadas ao médico. (17)

Durante o estágio tive a oportunidade de fazer reconciliação terapêutica de vários doentes, comparando o seu processo clínico e verificando a medicação do domicílio com a instituída pelo médico.

4.2 Acompanhamento da visita médica

Juntamente com outros profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas da fala), o farmacêutico integra uma equipa multidisciplinar onde se avalia a situação clínica, a terapêutica instituída e evolução clínica do doente. Semanalmente, o farmacêutico faz o acompanhamento da visita médica dos serviços de UAVC, Medicinas 1 e 2, Gastrenterologia e Pneumologia.

A ida do farmacêutico ao serviço clínico é posteriormente informatizada constituindo um parâmetro de qualidade. Durante o estágio tive oportunidade de ir com o Doutor Manuel Morgado ao serviços de UVAC e às Medicinas, onde tentei perceber a sua intervenção do que diz respeito à terapêutica instituída dos diferentes doentes internados e às alternativas terapêuticas, assim como, a instituição e manutenção de regimes de antibioterapia e alterações na sua administração. Também verifiquei adequação da prescrição de medicamentos para administração por sonda nasogástrica e avaliar a sua administração e alternativas.

4.3 Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar, cujo objectivo primordial é uma correcta administração de fármacos resultante da medição de níveis séricos dos mesmos. Devido à variabilidade interindividual e à existência de medicamentos com uma janela terapêutica estreita, esta prática torna-se cada vez mais uma prática de elevada relevância. A monitorização de fármacos, ou seja, o processo que utiliza os dados das concentrações séricas dos fármacos, em conjunto com a variabilidade do comportamento cinético tendo como objetivo otimizar o tratamento farmacológico do doente, maximizar a eficácia do medicamento e minimizar os efeitos tóxicos através da selecção de uma dose individualizada adequada. (1)

O processo de monitorização de fármacos começa com o pedido de monitorização por parte do médico que contacta o farmacêutico, sendo que, o farmacêutico também pode propor a monitorização de fármacos ao médico. Neste momento no CHUCB os fármacos normalmente monitorizados são: amicacina, gentamicina e vancomicina.

Posteriormente, o farmacêutico efetua a interpretação dos resultados analíticos através do programa informático *Abbott Based Pharmacokinetic System* (PKS) que auxilia todo este processo, determinando os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente. Para a monitorização sérica dos fármacos neste programa é necessário colocar: idade, peso (kg), altura (cm) e género; história farmacocinética (fármaco, dose, frequência, via e horário de administração); concentração sérica (valores de concentração do fármaco, data e hora de colheita das amostras, data e hora de início da terapêutica e data e hora da última administração); valores de creatinina (mg/dl); diagnóstico; resposta ao tratamento (febre, leucocitose, PCR (proteína C reativa)) e informação clínica, se solicitada ao médico.

Após a introdução dos dados no programa informático, o mesmo faz o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais do doente. Se os valores obtidos estiverem acima do indicado, pode existir o risco de toxicidade e o farmacêutico faz a simulação no programa informático considerando uma diminuição da dose ou aumento do intervalo entre administrações. Se os valores obtidos forem inferiores ao intervalo, significa que a terapêutica não está a ser eficaz, deve-se então considerar o aumento de dose ou da frequência de administração. Sempre que haja alteração do regime posológico deve fazer-se uma nova monitorização ou é proposta uma nova colheita de amostra para análise nas 48 horas seguintes.

Como indicador de qualidade, é realizada uma monitorização da percentagem de propostas aceites para a monitorização de fármacos trimestralmente, sendo que esta percentagem ronda normalmente os 100%. Durante o período de estágio, tive oportunidade de acompanhar estudos de farmacocinética clínica da vancomicina, que é um antibiótico com janela terapêutica estreita.

5. Farmacovigilância

A farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, assegurando assim uma proteção mais robusta dos utentes e da saúde pública, através da deteção, avaliação e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). (18)

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, sendo o Infarmed, a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do mesmo. Através do Sistema Nacional de Farmacovigilância, os profissionais de saúde e os utentes podem notificar RAM, através do preenchimento de um boletim disponível *online* no *site* do Infarmed (Portal RAM) ou diretamente em papel, preenchendo a respetiva ficha de notificação. (1,19)

Nos SF do CHUCB pratica-se farmacovigilância ativa. É uma intervenção próxima do doente, de forma a detetar e notificar RAM (menos frequentes ou raras). Esta monitorização terapêutica é importante para fármacos que necessitam de monitorização adicional (contêm o triangulo preto invertido) e para fármacos introduzidos recentemente no mercado.

As notificações de RAM são realizadas por farmacêuticos, através do preenchimento de um formulário de notificação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo este enviado para o Núcleo de Farmacovigilância da Beira Interior. Posteriormente, o Núcleo de Farmacovigilância da Beira Interior estabelece contato com o Infarmed.

Atualmente, os fármacos dos diferentes setores (ambulatório, dose unitária e farmacotecnia) onde se realiza farmacovigilância ativa são: bevacizumab; carfilzomib; ceftazidima+avibactam; infliximab; isavuconazol; mitomicina iv; nandrolona; panitumumab; patirómero; pertuzumab; remdesivir; tinzaparina sódica; tocilizumab, transtuzumab e vacina contra a COVID-19.

Na área da farmacovigilância, tomei conhecimento de alguns registos de notificações de RAM efetuadas anteriormente e efetuei o registo em Excel dos doentes que usaram remdesivir no tratamento da COVID-19.

6. Qualidade

Face à responsabilidade e natureza críticas dos serviços e produtos fornecidos pela farmácia hospitalar, considera-se indispensável que a sua atividade seja enquadrada por um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). Este sistema deve ser baseado numa lógica de melhoria contínua e de focalização nos utentes do hospital e outros profissionais de saúde. O SGQ pressupõe igualmente um planeamento e monitorização de atividades/processos, assim como uma avaliação e qualificação de fornecedores externos e internos. O conceito de melhoria contínua pode concretizar-se através de um

ciclo de planeamento, execução, verificação e atuação: “*Plan-Do-Check-Act*” (Planear – Executar – Verificar – Atuar). (2)

Os SF do CHUCB são acreditados pela “*Join Commission International*” e certificados pela Norma ISO 9001:2015 desde 2012. De forma a promover uma melhoria contínua existem procedimentos internos (interligados ou não com outros serviços) e operativos (respeitantes à farmácia), guias e impressos que uniformizam as atividades realizadas nos diferentes setores da farmácia de forma a garantir a máxima qualidade nos serviços prestados.

Ao longo do estágio tive contato com os vários objetivos e indicadores de qualidade descritos ao longo deste relatório. É de salientar que em relação aos objetivos (meta a não ultrapassar) há um registo de conformidades e não conformidades. Às não conformidades são aplicadas medidas corretivas.

7. Ensaaios Clínicos

Segundo a lei 21/2014, de 16 de Abril que aprova a investigação clínica, um ensaio clínico é definido como qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia. (20)

Num ensaio clínico são usados medicamentos experimentais (ME), que podem consistir em substâncias activas, placebos ou medicamentos cuja autorização no mercado já tenha sido autorizada. É essencial que os ensaios clínicos sigam as Boas Práticas Clínicas (conjunto de requisitos, éticos e científicos, a nível internacional).

No CHUCB existe uma sala com equipamentos apropriados a este processo e existe um farmacêutico a tempo parcial neste setor.

O processo inicia-se com o contacto entre o laboratório e o CHUCB. Posteriormente, um promotor visita as instalações do hospital e há uma reunião entre o mesmo e o farmacêutico. Seguidamente, reúne-se toda a documentação necessária e inicia-se o ensaio clínico.

A recepção da medicação de ensaio clínico é realizada exclusivamente pelos farmacêuticos afetos ao setor, devendo-se manter o registo adequado da receção de medicação, de acordo com os requisitos do protocolo. O farmacêutico do ensaio deve acusar a recepção da medicação logo que possível, após ter sido notificado da sua chegada, devendo dar particular atenção à medicação de frio. Para cada ensaio clínico há um local específico, identificado e com acesso restrito para armazenar a medicação, respeitando as condições estabelecidas pelo fabricante.

Os ME são prescritos individualmente, em impresso próprio, aos doentes que vão participar no ensaio clínico. Este impresso deve estar identificado com o nome do ensaio, número de identificação, investigador principal, código do doente, medicamento e respetiva dose, posologia, via de administração, assinatura do médico prescriptor e data, assim como a assinatura do farmacêutico e data da dispensa. O farmacêutico responsável deve registar todos os movimentos do medicamento e comunicar ao investigador a adesão à terapêutica. Após o fecho de um ensaio clínico, os documentos devem ser arquivados por um período de 15 anos.

As atividades relacionadas com os ME são realizadas por um farmacêutico, sendo que este é responsável por assegurar que o fármaco é manipulado, armazenado e dispensado adequadamente, que é dispensado unicamente a doentes do ensaio, que toda a medicação não dispensada é devolvida e que os registos da entrada, saída e devolução do medicamento são corretamente preenchidos e arquivados. Deve ainda assegurar que o doente tem a informação necessária sobre o uso correto do medicamento e zelar pela não violação da ocultação, sendo que se esta ocorrer deve ser relatada e documentada imediatamente. É também responsável pela recepção, monitorização através do acompanhamento na visita médica, *compliance* e inventário mensal para verificar se há desvios nas contagens e ver validades. As temperaturas dos frigoríficos também são descarregadas mensalmente, sendo que, qualquer irregularidade ou desvio é comunicada ao laboratório.

8. Comissões técnicas

As comissões técnicas hospitalares são um importante instrumento de gestão hospitalar e são vitais à qualidade assistencial e segurança do doente. São importantes para que a utilização de medicamentos se faça de forma racional, segura e

economicamente sustentável. Os farmacêuticos hospitalares são parte integrante destas comissões.

No CHUCB, os farmacêuticos fazem parte da CFT, Comissão de Controlo de Infecção e Resistência Antimicrobiana - PPCIRA e Comissão de Ética.

A CFT é um órgão de carácter obrigatório, constituída por seis elementos, dividida entre médicos e farmacêuticos, normalmente é presidida pela diretora clínica do hospital ou o seu legal substituto, sendo os restantes membros designados pela comissão médica e farmacêutica. Semanalmente, há reuniões para discutir assuntos como a criação de protocolos terapêuticos, elaboração de propostas de adição ou de exclusão de medicamentos no guia farmacoterapêutico do hospital, pronunciar-se sobre a aquisição de novos medicamentos que não constem do guia farmacoterapêutico do CHUCB, fomentar a elaboração de estudos de utilização de medicamentos, entre outros. (21)

A PPCIRA é constituída normalmente por médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção. Tem como objetivos desenvolver estudos relativos à infeção hospitalar, emitir recomendações e informações sobre a problemática da infeção hospitalar, formar os profissionais de saúde sobre as propriedades e normas de utilização dos antissépticos a utilizar a nível hospitalar. (22)

A Comissão de Ética é também um órgão multidisciplinar de aconselhamento clínico, constituída por um médico, um farmacêutico, um enfermeiro, um jurista, um psicólogo, uma assistente social e um bispo. Mensalmente, há uma reunião que tem como objetivo a mediação de conflitos, o estabelecimento de normas de defesa da dignidade e integridade humana, proferir pareceres sobre questões éticas no domínio da atividade hospitalar, bem como pronunciar-se sobre protocolos de investigação científica e realização de ensaios clínicos. (23)

Durante o estágio tive oportunidade de presenciar e participar na avaliação de novas terapêuticas requeridas por médicos, para posterior aprovação da CFT.

9. Conclusão

Todas as semanas passadas na farmácia do CHUCB foram de aprendizagem e gratificantes, onde pude constatar a polivalência do farmacêutico hospitalar. Desde a avaliação da terapêutica correta, da avaliação do perfil farmacoterapêutico, validação

da prescrição médica, cedência correta da medicação, preparação da medicação e gestão de medicamentos, são processos afetos aos farmacêuticos.

É também importante ressaltar a importância do farmacêutico junto de outros profissionais de saúde para uma melhoria de vida do doente, assegurando sempre a terapêutica mais segura e eficaz. Assim como, a cooperação de todos os elementos da farmácia do CHUCB que se regem por dinamismo, eficácia e na busca da melhoria contínua, contribuindo para o bom funcionamento desta unidade.

Os objetivos propostos inicialmente foram alcançados através da transmissão de conhecimentos e das atividades realizadas de forma ativa em todas as áreas afetas aos SF.

Quero agradecer a possibilidade que me foi dada de participar numa sessão de apresentação do avemclab® (cladribina), medicamento utilizado para o tratamento de Esclerose Múltipla em adultos.

Quero também agradecer a todos os elementos da equipa dos SF pela amabilidade, humildade, empatia e por todos os conhecimentos, valores e competências transmitidas, no decorrer do estágio.

10. Referências bibliográficas

1. Manual da Farmácia Hospitalar. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. Março 2005.
2. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 2020.
3. Diário da República. Decreto-Lei n.º 44 204 de 22 de Fevereiro. 1962.
4. INFARMED. Deliberação nº 76/CA/2015 de 18 de Junho. 2015. Legislação Farmacêutica Compilada.
5. Direção Geral de Saúde. Circular normativa no 020/2014:Medicamentos LASA. 2015.
6. Diário da República. Portaria n.º 48/2016 de 22 de Março. 2016.

7. Diário da República. Despacho nº 5609/2021, de 7 de Junho. 2021.
8. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005;69.
9. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos. Abril/Junho 2013.
10. Diário da República. Despacho conjunto nº 1051/2000, de 30 de Setembro. 2000.
11. INFARMED. Saiba mais sobre psicotrópicos e estupefacientes. [Internet]. [citado 6 de Janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estup_eficientes.pdf.
12. Serviço Nacional de Saúde. Especificações e requisitos técnicos dos sistemas informáticos de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar. 2021. 24
13. Ordem dos Farmacêuticos. Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos e outros dispensados em regime ambulatório de farmácia hospitalar. 2020.
14. Pigantelli, N. Alimentação Parentérica. Monografia: Nutrição parentérica: Indicações, Modalidades e suas Complicações. Hospital Fernando Fonseca. 2008.
15. Manual de Preparação de Cítotoxicos. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 2013.
16. Diário da República. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. 2004.
17. Ferreira P., Iglésias. Reconciliação da Medicação: um Conceito Aplicado ao Hospital, Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos. 2013.
18. INFARMED. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. 2018.
19. INFARMED. Sistema de Farmacovigilância. [Internet]. [citado em 23 de Janeiro de 2022]. Disponível em:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>.

20. Diário da República. Lei 21/2014, de 16 de Abril. 2014.

21. Diário da República. Despacho nº 2325/2017, de 17 de Março. 2017.

22. Diário da República. Despacho nº 15423, de 26 de Novembro. 2013.

23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 80/2018, 15 de Outubro. 2018.

Apêndice

Apêndice 1 – Estratégia de pesquisa

| <i>Pubmed</i> | |
|--------------------------|-------|
| 1. “Alzheimer’s disease” | 5,906 |
| 2. “Medicinal plants” | 1,469 |
| 3. “Dementia” | 7,986 |
| ((1) OR (3)) AND (2) | 2,472 |
| (1) AND (2) | 4 |
| (2) AND (3) | 16 |

| <i>Pubmed PMC</i> | |
|-------------------------|-------|
| 1.“Alzheimer’s disease” | 5,906 |
| 1. “Medicinal plants” | 1,469 |
| 2. “Dementia” | 7,986 |
| ((1) OR (3)) AND (2) | 2,163 |
| (1) AND (2) | 94 |
| (2) AND (3) | 2,123 |

| <i>B-on</i> | |
|--------------------------|---------|
| 1. “Alzheimer’s disease” | 411,159 |
| 2. “Medicinal plants” | 111,684 |
| 3. “Dementia” | 362,741 |
| ((1) OR (3)) AND (2) | 445,289 |
| (3) AND (2) | 1,027 |
| (2) AND (3) | 352 |