

**Desenvolvimento de Micro e Nanoemulsões
O/A para administração intranasal de
Nestorona em Acidente Vascular Cerebral
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Lina Isabel Esteves Rodrigues

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Co-orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre

Outubro de 2021

Dedicatória

Ao meu Pai.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por ter acreditado neste projeto, pelo apoio e incentivo incondicional na concretização do mesmo, por todos os ensinamentos que me transmitiu e por toda a paciência e tempo dispensado.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, pelos preciosos conselhos e por toda a disponibilidade para solucionar os problemas e dúvidas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho de investigação.

À Professora Doutora Maria Olímpia Fonseca pela oportunidade que me concedeu na realização do estágio em Farmácia Hospitalar e a toda a equipa incrível dos serviços farmacêuticos do centro hospitalar universitário Cova da Beira, por todos os esclarecimentos e aprendizagens.

À minha orientadora de estágio, Doutora Natália Craveiro, e restante equipa da Farmácia Diamantino por me terem acolhido como parte da equipa e pelo contributo crucial na minha formação.

Aos amigos, em especial às pessoas fantásticas que tive o privilégio de conhecer ao longo deste curso, Cristina, Maria, Vanessa e Beta por todos os momentos inesquecíveis que me proporcionaram. À Rita e à Helena, por todos os anos de amizade, por compreenderem as ausências e terem sempre uma palavra de ânimo.

Ao Rafael, que se manteve a meu lado contra todas as adversidades e sempre acreditou que conseguia, quando eu própria duvidava. Agradeço-lhe o amor, a paciência, a compreensão, tranquilidade e a força que sempre me transmitiu.

À minha maravilhosa sobrinha, Alice, por todas as gargalhadas e por me ter distraído quando tanto precisava.

Por fim, agradeço aos três pilares da minha vida por todos os valores que me transmitiram e por todos os sacrifícios que fizeram para eu chegar onde cheguei. Ao meu irmão, por uma vida de apoio e amizade e por estar sempre lá quando mais preciso. Espero vir a ser um bocadinho da pessoa incrível que és. À minha mãe, a mulher mais forte que eu conheço, por apoiar sempre as minhas decisões e por toda a ajuda que me dá para que possa concretizar os meus sonhos. E ao meu pai, cujo exemplo de superação foi a inspiração para este trabalho e a minha maior motivação

para não deixar a vontade de desistir vencer. A tua ausência no culminar desta etapa é a minha maior angústia, mas a memória do grande Homem que foste é a minha maior fonte de força, sem a qual nunca teria chegado até aqui. A luta continua por ti.

Resumo

O presente relatório de estágio para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas foi realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior (Covilhã). Este trabalho encontra-se estruturado em três capítulos, referentes a cada um dos períodos de aprendizagem nas vertentes de Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

O capítulo um é referente ao projeto de investigação intitulado “Desenvolvimentos de Micro e Nanoemulsões O/A para administração intranasal de Nestorona em Acidente Vascular Cerebral” desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de emulsões nanométricas para o transporte intranasal de Nestorona, um potencial agente neuroprotetor, de forma a promover o seu direcionamento ao cérebro. As formulações foram caracterizadas quanto ao seu diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersão (PDI) e osmolalidade. Adicionalmente, foi avaliada a citotoxicidade das formulações mais promissoras na linha celular de neurónios N27. Foram obtidas micro- e nanoemulsões de elevada homogeneidade ($PDI < 0,2$; ou mesmo $< 0,1$), de pH e osmolalidade adequados à via nasal, que permitiram incorporar a concentração alvo de Nestorona (0,48 mg/mL). Os resultados preliminares relativos à citotoxicidade das formulações na linha celular N27, indicaram que as nanoemulsões desenvolvidas estavam associadas a uma toxicidade bastante superior à das microemulsões.

O capítulo dois diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, no período de 1 de Março a 16 de Abril de 2021, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca. São descritas as competências adquiridas e funcionamento de cada uma das principais áreas do hospital: Setor de Aquisição e Logística, Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório e Setor de Farmacotecnia.

Por último, o capítulo três refere-se ao estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Diamantino, Fundão, no período de 19 de Abril a 9 de Julho de 2021, sob a orientação da Dr.^a Natália Craveiro. Neste capítulo é apresentado o funcionamento da farmácia e são descritas as tarefas e atividades desempenhadas durante o estágio e algumas particularidades alocadas ao enquadramento legal desta componente.

Palavras-chave

AVC; Nestorona; Microemulsões; Nanoemulsões; Administração Intranasal; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

This report to obtain the master's degree in Pharmaceutical Sciences was carried out within the scope of the "Internship" Curricular Unit of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior (Covilhã). This work is structured in three chapters referring to each of the learning periods of Research, Hospital Pharmacy and Community Pharmacy.

The chapter one refers to the research project entitled "Development of O/W Micro and Nanoemulsions of Nestorone for intranasal administration in Stroke" conducted at Health Sciences Research Center of University of Beira Interior. This work aimed to develop nanometric emulsions for the intranasal transport of Nestorone, a potential neuroprotective agent, to promote its targeting to the brain. The formulations were characterized for its average hydrodynamic diameter, polydispersity index and osmolality. Additionally, the cytotoxicity of the most promising formulations was evaluated in the N27 neuron cell line. Micro and Nanoemulsions with high homogeneity (PDI < 0,2; or even < 0,1), with adequate pH and osmolality for the nasal route, suitable to incorporate the target Nestorone strength (0,48 mg/mL) were obtained. Preliminary results regarding the cytotoxicity of formulations in the N27 cell line indicated that the developed nanoemulsions were associated with a much higher toxicity than microemulsions.

The chapter two reports to the internship in Hospital Pharmacy, which was held at the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, from March 1 to April 16, 2021, under the guidance of Dr.^a Maria Olímpia Fonseca. In this chapter are described the acquired skills and the functioning of each main area of the hospital pharmacy: acquisition and logistics, unitary dose and ambulatory distribution, and cytotoxic and compound medicine preparation.

Lastly, the chapter three refers to the internship in Community Pharmacy, which was held at Pharmacy Diamantino, Fundão, from April 19 to July 9, 2021, under the guidance of Dr.^a Natália Craveiro. In this chapter are presented the operations of the pharmacy, as well as the tasks and activities performed during the internship and some particularities allocated to the legal framework of this component.

Keywords

Stroke; Nestorone; Microemulsions; Nanoemulsions; Intranasal Administration; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy.

Índice

Capítulo 1 – Desenvolvimento de micro e nanoemulsões O/A para administração intranasal de Nestorona em Acidente Vascular Cerebral.....	1
1. Introdução	1
1.1. O potencial da neuroproteção na fase aguda do AVC	4
1.1.1. Papel dos neuroesteróides e recetores de progesterona na neuroproteção de AVC.....	6
1.1.2. A Nestorona como agente neuroprotetor no AVC	7
1.2. Administração intranasal e entrega ao sistema nervoso central	9
1.3. Emulsões nanométricas	10
2. Objetivos	12
3. Materiais e Métodos.....	13
3.1. Matérias-primas	13
3.2. Preparação das emulsões	13
3.2.1. Preparação dos pré-concentrados.....	13
3.2.2. Preparação das soluções aquosas e das micro- e nanoemulsões.....	14
3.3. Caracterização das Formulações.....	16
3.3.1. Avaliação do Diâmetro Hidrodinâmico e do Índice de Polidispersão	16
3.3.2. Medição da Osmolalidade.....	17
3.4. Cultura Celular.....	17
3.4.1. Ensaio de Viabilidade Celular por redução da Resazurina	17
3.5. Tratamento de Dados.....	18
4. Resultados e Discussão	19
4.1. Caracterização das Formulações	19
4.1.1. Série 1.....	19
4.1.2. Série 2.....	21
4.1.3. Série 3.....	26
4.1.4. Série 4.....	29
4.1.5. Série 5.....	30
4.2. Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	32
5. Conclusão e Perspetivas Futuras	37
6. Bibliografia	39
Capítulo 2 - Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar	45
1. Introdução	45
2. Recursos Humanos	46
3. Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos.....	46

3.1 Seleção e Aquisição	46
3.2. Receção e Conferência	48
3.3. Armazenamento	50
3.3.1. Controlo de Stocks e Prazos de Validade	52
4. Distribuição de Medicamentos	54
4.1. Sistema de Distribuição Tradicional	54
4.2. Sistema de Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados.....	55
4.2.1. Sistema de Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis™	55
4.2.2. Reposição de Níveis de Stocks por Carregamento e Troca de “Carros”	56
4.3. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU).....	57
4.4. Sistema de Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição	63
4.4.1. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório	63
4.4.2. Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição	72
5. Farmacotecnia.....	78
5.1. Preparação de Formulações Estéreis	78
5.1.1. Preparação de Medicamentos Citotóxicos Injetáveis.....	78
5.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica.....	83
5.1.3. Controlo Microbiológico	85
5.2. Preparação de Manipulados Não-Estéreis	87
5.3. Produção de Água Purificada	89
5.4. Reembalagem de Medicamentos	89
6. Farmácia Clínica.....	92
6.1. Farmacovigilância	93
6.2. Farmacocinética Clínica	95
6.3. Informação do Medicamento e Intervenção Farmacêutica	96
6.4. Acompanhamento da Visita Clínica	98
6.5. Reconciliação Terapêutica.....	99
7. Gestão de Risco: Normas e Sinalética de Segurança para Medicamentos.....	100
8. Ensaio Clínicos	101
9. Indicadores e Objetivos de Qualidade	103
10. Conclusão	103
11. Bibliografia.....	104
Capítulo 3 - Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária	107
1. Introdução.....	107
2. Legislação Farmacêutica	108
3. Farmácias Holon	108

4.	Farmácia Diamantino	109
4.1.	Localização, Caraterização dos Utentes e Horário de Funcionamento	109
4.2.	Espaço Exterior	111
4.3.	Espaço Interior.....	111
4.4.	Impacto da COVID-19 na Farmácia Comunitária	115
4.5.	Recursos Humanos	116
4.6.	Sistema Informático.....	117
5.	Fontes de Informação e Documentação Científica.....	118
6.	Aprovisionamento e Armazenamento	120
6.1.	Critérios para seleção de um Fornecedor	120
6.2.	Encomendas.....	121
6.3.	Receção de Encomendas	122
6.4.	Preços e Margens Legais	124
6.5.	Gestão de Devoluções.....	125
6.6.	Armazenamento	125
6.7.	Controlo de Prazos de Validade	127
6.8.	Controlo de Temperatura e Humidades	128
7.	Atendimento e Dispensa de Medicamentos	128
7.1.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	130
7.1.1.	Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MEP).....	134
7.1.2.	Regimes de Comparticipação	135
7.2.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	136
7.3.	Regime Excecional de Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária	138
8.	Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde.....	138
9.	Preparação de Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas.....	141
10.	Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia.....	144
10.1.	Serviço de <i>Check</i> Saúde	144
10.2.	Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	145
10.3.	Serviço de Administração de Injetáveis	147
10.4.	Consultas	148
10.4.1.	Serviço Consulta Farmacêutica.....	148
10.4.2.	Serviço Consulta de Nutrição.....	149
10.4.3.	Serviço Consulta do Pé Diabético	150
10.4.4.	Serviço Consulta de Podologia.....	150
10.4.5.	Serviço Consulta de Dermofarmácia.....	151
11.	Programa VALORMED.....	151

12.	Farmacovigilância	152
13.	Processamento e Faturação do Receituário	152
14.	Responsabilidade Social.....	155
15.	Considerações Finais.....	157
16.	Bibliografia.....	158
	Anexos	162

Lista de Figuras

Figura 1.1 Estrutura química da Nestorona (acetato de segesterona).	8
Figura 1.2 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da Série 1.	20
Figura 1.3 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da Série 1.	20
Figura 1.4 Caracterização da osmolalidade das formulações da série 2, antes da adição de agentes isotonzantes.	22
Figura 1.5 Caracterização da osmolalidade das formulações da série 2, após a adição de agentes isotonzantes.	23
Figura 1.6 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da Série 2 com a adição de agentes isotonzantes.	23
Figura 1.7 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da Série 2 com a adição de agentes isotonzantes.	25
Figura 1.8 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da Série 3.	27
Figura 1.9 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da Série 3.	28
Figura 1.10 Caracterização do tamanho de gotícula das Nanoemulsões (I) e Microemulsões (II) da Série 4.	30
Figura 1.11 Caracterização do tamanho de gotícula das Nanoemulsões (I) e Microemulsões (II) da Série 5.	31
Figura 1.12 Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a diferentes concentrações de pré-concentrado.	33
Figura 1.13 Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a quatro microemulsões distintas.	34
Figura 1.14 Curvas concentração-respostas da Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a quatro nanoemulsões diluídas em meio de cultura	35

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 Lista de atributos-alvo das emulsões O/A de Nestorona e respetiva justificação.	12
Tabela 2.1 Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função.	117
Tabela 2.2 Prestadores de Serviços/Colaboradores do Grupo de Farmácias.	117

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácia
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BHE	Barreira Hematoencefálica
BNP	Bolsas de Nutrição Parentérica
BPFFC	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
BSA	Albumina Bovina Sérica, do Inglês <i>Bovine Serum Albumin</i>
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
CFALH	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
DALY	Anos Ajustados à incapacidade, do Inglês <i>Disability-adjusted Life Years</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDA	Do Inglês <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FDS	Do Inglês <i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FEFO	Do Inglês <i>“First Expired-First Out”</i>
FIFO	Do Inglês <i>“First-In, First-Out”</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
HEPA	Do Inglês <i>High Efficiency Particulate Air</i>
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INR	Do Inglês <i>International Normalized Ratio</i>
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
JCI	Do Inglês <i>Joint Commission International</i>
LASA	Do Inglês <i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MMNE	Medicamentos Manipulados Não-Estéreis
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
mPR	Recetor de Membrana da Progesterona, do Inglês <i>membrane Progesterone Receptor</i>
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OTACM	Oclusão Transitória da Artéria Cerebral Média
PDA	Do Inglês <i>Personal Digital Assistant</i>
PDI	Índice de Polidispersão, do Inglês <i>Polydispersity Index</i>
PEG	Poli(etil)enoglicol
PGRMC1	Componente 1 do Recetor de Membrana da Progesterona, do Inglês <i>Progesterone Receptor Membrane Component 1</i>
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PR	Recetor de Progesterona, do Inglês <i>Progesterone Receptor</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAL	Setor de Aquisição e Logística
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
t-PA	Ativador do Plasminogénio tecidual, do Inglês <i>tissue Plasminogen Activator</i>
TNF - α	Fatores de Necrose Tumoral alfa, do Inglês <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados intensivos
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância
Z-ave	Diâmetro Hidrodinâmico Médio, do Inglês <i>Zeta-Average</i>

Capítulo 1 – Desenvolvimento de micro e nanoemulsões O/A para administração intranasal de Nestorona em Acidente Vascular Cerebral

1. Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um déficit neurológico súbito, sem causa aparente não vascular, cujos sinais clínicos aparecem rapidamente e duram mais de 24 horas ou até à morte.^{1,2} Este déficit neurológico é motivado pela interrupção do fluxo sanguíneo de artérias cerebrais, levando à morte do tecido cerebral por elas irrigado, devido à falta de fornecimento de oxigénio e nutrientes.³

O AVC pode ser classificado em dois tipos: AVC isquémico e AVC hemorrágico. O AVC isquémico é o tipo mais comum de AVC, representando 85% dos casos. É causado por uma redução ou bloqueio do fluxo sanguíneo ao cérebro, geralmente, devido a um êmbolo ou trombo.⁴ A redução da irrigação sanguínea irá causar stress severo e iniciar um complexo conjunto de processos bioquímicos, designado cascata isquémica. A cascata isquémica origina a morte de neurónios e outras células cerebrais, com consequente perda neuronal, ao englobar processos de inflamação, excitotoxicidade, apoptose e toxicidade mediada por radicais livres, bem como, danos na Barreira Hematoencefálica (BHE) que resultam em edema.⁵⁻⁷

O AVC hemorrágico é o tipo menos prevalente, sendo causado por uma rutura de um vaso sanguíneo no cérebro e consequente hemorragia e aumento da pressão intracraniana.⁴ No AVC hemorrágico, além do conjunto de processos que levam à morte neuronal semelhantes aos do AVC isquémico, ocorre também dano físico resultante do sangue acumulado e da citotoxicidade dos componentes sanguíneos.⁵

O dano cerebral, e consequentes sequelas físicas desta falta de irrigação, vão depender da área cerebral afetada e da duração do comprometimento do fluxo sanguíneo. Assim, a probabilidade de um prognóstico favorável depende do tempo que os doentes demoram a procurar cuidados médicos e da capacidade dos hospitais em oferecer cuidados especializados.^{8,9}

De acordo com o estudo *Global Burden of Diseases*, relativo ao ano de 2019, o AVC é a segunda maior causa de morte a nível mundial, tendo estado associado a 6,55 milhões de mortes, nesse ano.¹⁰ Considerando a Carga Global da doença, dados do mesmo ano indicam que o AVC constitui a terceira maior causa de anos ajustados à incapacidade

(DALY, do Inglês *Disability-adjusted life years*), confirmando o enorme impacto que esta doença ainda representa, não só nos sobreviventes, como também nas suas famílias e na sociedade.

Estima-se que, anualmente, 1,5 milhões de europeus sofram um AVC, fazendo que esta seja a causa mais importante de morbilidade e incapacidade crónica na Europa.⁸ Devido ao envelhecimento da população e aumento das taxas de sobrevivência, estima-se também que o número de sobreviventes de AVC na União Europeia aumente cerca de 27% entre 2017 e 2027. Consequentemente, espera-se uma subida dramática nos custos associados aos cuidados pós-AVC e à perda de produtividade, estimando-se que, já em 2017, esse valor tenha rondado os 45 mil milhões de euros na União Europeia.¹¹

Em Portugal, o panorama não é muito diferente, sendo que, de acordo com os últimos dados disponíveis, referentes a 2015, o número de episódios de internamento por AVC isquémico e AVC hemorrágico foi superior a 25000. Destes casos resultaram mais de 3000 óbitos, fazendo com que, também em Portugal, o AVC continue a ser uma das principais causas de morte.¹²

As opções terapêuticas aprovadas para fase aguda do AVC, essenciais para reduzir o grau de incapacidade e aumentar a sobrevida, são ainda bastante reduzidas. A aplicação da terapêutica adequada nesta fase deve ser feita o mais rápido possível, uma vez que o tecido cerebral é extremamente vulnerável à interrupção da normal irrigação sanguínea, fazendo com que um número elevado de células seja destruído a cada minuto de isquémia.¹³

A nível farmacológico, é maioritariamente utilizada terapêutica fibrinolítica por via endovenosa (alteplase, reteplase, tenecteplase) podendo esta ser ou não associada a intervenções endovasculares, como é o caso trombectomia mecânica.^{13,14} Os fibrinolíticos, também chamados de trombolíticos, são ativadores do plasminogénio tecidual (tPA, do Inglês *tissue Plasminogen Activator*), que permitem a restituição do fluxo sanguíneo no cérebro devido à sua capacidade de dissolver a rede de fibrina e, consequentemente, eliminar o trombo responsável pela isquemia.¹⁵ Como qualquer procedimento médico, a fibrinólise apresenta alguns riscos, sendo a hemorragia intracerebral a complicação mais comum e mais temida. De facto, estima-se que 1 em cada 100 doentes tratados com fibrinolíticos fique gravemente incapacitado ou morra devido a esta complicação.¹⁶

Apesar de os fibrinolíticos constituírem a terapêutica farmacológica *standard* na fase aguda do AVC isquémico, apresentam diversas limitações. Uma das principais

limitações é o facto de possuírem uma janela terapêutica muito estreita, sendo que, geralmente, só são administrados até 3 horas após o início dos sintomas. Neste contexto, a alteplase demonstrou benefícios até 4 a 5 horas após o início dos sintomas, mas nem todos países autorizam a sua utilização num período superior a 3 horas.¹⁷ Após este espaço de tempo, o risco de hemorragia é muito superior ao benefício obtido com a reperfusão e a probabilidade de a terapêutica fibrinolítica ter resultados positivos no grau de incapacidade apresentado pelo doente é muito diminuta.¹⁸ Muitos doentes não são, assim, elegíveis a receber esta terapêutica, pois não chegam ao serviço de urgência dentro do intervalo de tempo em que esta é eficaz. Dentro deste grupo, inclui-se a maioria dos doentes que apresentam sintomatologia sugestiva de AVC ao acordar, que representam cerca de 25% de todos os AVC, por não ser possível determinar o horário de início dos sintomas.¹⁹ Este atraso é ainda reforçado pela impossibilidade de fazer o diagnóstico diferencial entre um AVC isquémico e um AVC hemorrágico com base na sintomatologia. Deste modo, um agente fibrinolítico não pode ser administrado na ambulância ou à chegada ao serviço de urgência, já que é necessário recorrer primeiro a exames imagiológicos para fazer o diagnóstico diferencial, pois a fibrinólise seria fatal na maioria dos AVC hemorrágicos. No entanto, o principal fator de atraso continua a ser a demora no pedido de socorro, relacionada com os sintomas pouco específicos, por vezes, desvalorizados, como falta de força, fraqueza e confusão e com o facto de muitos doentes estarem sozinhos quando se iniciam os sintomas, sendo, muitas vezes, incapazes de pedir ajuda.^{19,20}

Dentro das limitações da terapêutica fibrinolítica, encontram-se ainda as diversas contraindicações associadas a este tratamento. Apesar de existir alguma variabilidade nas contraindicações, consoante as *guidelines* de cada país ou associação, este é um dos principais fatores que leva a que muitos doentes não sejam elegíveis a terapêutica farmacológica na fase aguda do AVC. Por vezes, as contraindicações têm de ser interpretadas de acordo com as características de cada doente, contudo, os principais motivos de exclusão desta abordagem terapêutica são a presença de hipertensão arterial descontrolada, diagnóstico de AVC isquémico há menos de três meses ou hemorragia intracraniana ativa ou prévia.²¹

Todas estas restrições fazem com que um número limitado de pessoas possa usufruir de tratamento farmacológico na fase aguda de um AVC, existindo dados que apontam para que apenas 2 a 10% dos doentes com diagnóstico de AVC seja sujeito a terapêutica fibrinolítica.^{22,23,24} Assim, é importante encontrar terapêuticas farmacológicas alternativas que sejam mais eficazes e mais seguras e que permitam eliminar as limitações mencionadas, para que uma maior percentagem de doentes possa ser

elegível a receber tratamento farmacológico que possa diminuir o seu grau de incapacidade no futuro.

1.1. O potencial da neuroproteção na fase aguda do AVC

Dado o grande impacto do AVC na sociedade e a quantidade ínfima de opções farmacológicas eficazes na fase aguda da doença, têm sido exploradas estratégias que promovam a neuroproteção, com o intuito de contornar as limitações da terapêutica fibrinolítica.²³ Tal como o nome sugere, a neuroproteção tem como principal objetivo a proteção dos neurónios, comprometidos pela isquémia, que irão morrer se não existir uma intervenção. Esta estratégia destina-se a preservar a área cerebral sujeita a uma diminuição da irrigação sanguínea, que possui um dano reversível por estar perfundida por sangue proveniente de vasos colaterais, designada *penumbra*.^{25,26} Simultaneamente, pretende-se limitar a expansão da área de lesão cerebral nas proximidades do local onde ocorreu a oclusão da artéria cerebral, onde existe um dano irreversível, designada *core*.⁷

Para que se obtenha o máximo benefício do agente neuroprotetor, é essencial que este seja administrado o mais rápido possível após o início dos sintomas, para retardar o mais possível a expansão do *core*. Deste modo, o agente neuroprotetor ideal deve ter um baixo risco de efeitos adversos e ser facilmente administrado em contexto pré-hospitalar, para que o doente possa obter benefício desta terapêutica em todas as etapas que precedem a avaliação médica especializada (transporte pré-hospitalar, triagem e avaliação imagiológica).²⁷

Além da utilização de agentes neuroprotetores em monoterapia, uma potencial eficácia sinérgica obtida pela combinação desta terapêutica com a terapêutica de reperfusão, atualmente utilizada, tem ganho cada vez mais força. Esta combinação pode estar associada ao aumento da janela terapêutica dos agentes de reperfusão e à melhoria dos resultados destes, ao permitir que o agente neuroprotetor mantenha a área do *core* o mais pequena possível, até que seja administrada a terapêutica de reperfusão.⁷

Para que a neuroproteção possa ser uma alternativa cada vez mais viável e eficaz na minimização das sequelas ou até mesmo na taxa de mortalidade, é crucial compreender a patofisiologia do dano neuronal que ocorre no AVC. Só assim podem ser desenhadas estratégias que permitam intervir farmacologicamente nos diversos alvos moleculares da cascata isquémica.²⁶ Os principais mecanismos de atuação explorados para a neuroproteção incluem a inibição da inflamação, bem como, dos efeitos mediados pelo glutamato, pelo cálcio e por radicais livres.⁷

A redução dos efeitos tóxicos decorrentes do processo de inflamação tem sido um dos grandes alvos da estratégia de neuroproteção. Estes efeitos são causados por células inflamatórias, como a microglia ou astrócitos, após serem recrutadas à zona afetada, pelas citocinas e quimiocinas secretadas no local da lesão. As estratégias desenvolvidas para combater a inflamação passam por inibir a ação do grupo de citocinas designado Fatores de Necrose Tumoral alfa (TNF α , do Inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*), através de compostos como a 3,6'-ditioalidomida ou a atorvastatina e pela diminuição da ativação da microglia, através da sesamina ou da minocilina.^{5,23}

Uma das consequências do processo de inflamação é a produção de espécies reativas de oxigénio, que originam stress oxidativo, e de metaloproteinases de matriz, que danificam a BHE, gerando edema.⁵

As estratégias que se demonstraram eficazes na diminuição do stress oxidativo, passaram por reduzir a produção de radicais livres, induzir mecanismos endógenos para a remoção de radicais livres ou através de agentes que diminuem a quantidade de radicais livres no local, como a edaravona.^{5,23} Compostos que inibem a expressão e a atividade das metaloproteinases, como o otoplimastat, também demonstraram preservar a função da BHE e reduzir o edema.^{5,25}

O esgotamento das reservas neuronais de oxigénio e energia culmina na libertação do neurotransmissor glutamato para o espaço extracelular em quantidades tóxicas. A ativação dos recetores de glutamato origina um influxo de cálcio, sódio e água, resultando na despolarização neuronal. As elevadas concentrações de cálcio intracelular vão ainda ativar as proteases e lipases, responsáveis pela destruição da membrana e das proteínas da célula.^{5,27} A excitotoxicidade induzida pelo glutamato constitui um dos principais alvos no desenvolvimento de agentes neuroprotetores. As estratégias encontradas incluem a redução da libertação de glutamato durante a isquemia, redução na expressão de subunidades do recetor de glutamato e antagonismo de recetores de glutamato, especificamente do subtipo *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA), através do sulfato de magnésico.^{5,26}

Todas estas reações culminam na morte celular por necrose, tipicamente no core, ou por apoptose, tipicamente na penumbra, sendo este último passível de ser bloqueado por compostos neuroprotetores.⁵

1.1.1. Papel dos neuroesteróides e recetores de progesterona na neuroproteção de AVC

A investigação científica em torno das hormonas esteroides tem revelado novas propriedades e características de enorme potencial nesta classe de compostos. Atualmente, sabe-se que estas moléculas não são apenas sintetizadas nas glândulas adrenais, gónadas ou placenta, tendo o sistema nervoso também a capacidade de sintetizar alguns tipos de esteroides.²⁸ Estes esteróides são designados neuroesteróides, e podem ser sintetizados nos neurónios ou nas células da glia de várias regiões cerebrais, quer a partir do colesterol (síntese “de novo”) ou através da metabolização “in situ” de precursores existentes da corrente sanguínea.²⁹ Os neuroesteróides com capacidade de controlar a função neuronal inserem-se na família dos esteroides neuroativos.³⁰ Esta família engloba o conjunto de esteróides hormonais com capacidade de modificar as funções do sistema nervoso, quer provenham das glândulas periféricas, do sistema nervoso ou sejam de origem sintética.²⁸ Entre os benefícios terapêuticos associados aos neuroesteróides, estão as suas propriedades neuroprotetoras no dano celular causado pela isquemia, pelo que, constituem uma estratégia terapêutica promissora em AVC.^{28,31} Possuem estas propriedades, neuroesteróides como o estradiol, a progesterona, a alopregnanolona, que pode ser sintetizada no cérebro a partir da progesterona, ou a desidroepiandrosterona. Contudo, a progesterona é o neuroesteróide com maior relevância na contextualização deste trabalho de investigação. De facto, foi demonstrado que a progesterona exerce um papel fundamental em diversos modelos de lesão no sistema nervoso central (SNC), incluindo o AVC. A administração precoce e em doses moderadas, em torno dos 8 mg/kg, demonstrou efeitos benéficos no AVC isquémico, ao reduzir o volume da lesão decorrente da isquemia e ao melhorar a função neurológica, em vários ensaios *in vivo*.³⁰ Os mecanismos moleculares responsáveis pelo efeito neuroprotetor da progesterona ainda não são totalmente compreendidos. As explicações propostas para a sua ação incluem: a redução das respostas inflamatórias, ao diminuir a ação das citocinas e da microglia; a diminuição da disfunção da BHE, ao aumentar a sua permeabilidade; a diminuição da disfunção mitocondrial, ao limitar o seu inchaço e restaurar a cadeia respiratória; a minimização do dano causado pelo stress oxidativo, ao aumentar os níveis de enzimas antioxidantes, como a glutatona; e a inibição da morte por apoptose, ao diminuir a expressão da proteína pro-apoptótica *bax*.^{28,30,32-34}

A ação neuroprotetora da progesterona é indissociável da sua ligação aos vários tipos de recetores de progesterona existentes no tecido cerebral.³⁵ Foi demonstrado que progesterona pode ligar-se a dois tipos de recetores: os recetores clássicos/intracelulares, que pertencem à superfamília dos recetores nucleares e

regulam a expressão de genes, designados recetores de progesterona A e B (PR-A e PR-B, do Inglês *Progesterone Receptor A and B*), e os recetores membranares, que ativam vias intracelulares, e são subdivididos em recetor de membrana da progesterona (mPR, do Inglês *membrane Progesterone Receptor*) e componente 1 do recetor de membrana da progesterona (PGRMC1, do Inglês *Progesterone Receptor Membrane Component 1*).^{28,30} Os PR (recetores intracelulares) têm uma enorme importância na ação neuroprotetora da progesterona, tendo sido observado que a sua presença é essencial para que a progesterona endógena e exógena exerça um efeito neuroprotetor a curto e longo prazo, respetivamente. Neste âmbito, a investigação conduzida por Liu *et al.* demonstrou que existe um aumento no volume da lesão cerebral e disfunção motora, após indução de isquemia de 6 horas e 24 horas, em murganhos que não expressam PR, em comparação com murganhos que os expressam. A relevância dos PR foi também reforçada após se constatar que a administração exógena de progesterona não demonstrou ação neuroprotetora em murganhos que não expressam este tipo de recetores.^{24,31}

Um outro fator que veio comprovar o potencial da progesterona e dos PR é o facto de estes estarem envolvidos nos mecanismos de compensação endógenos pós-AVC. Isto porque, como resposta ao dano cerebral causado pela isquemia, existe um aumento na síntese cerebral de ligandos do PR, progesterona e 5 α -dihidroprogesterona (sintetizada a partir da progesterona pelas 5 α -redutases).²⁴ Este aumento dos níveis endógenos de progesterona e consequente neuroproteção endógena que se observa nas primeiras fases após a isquemia pode explicar a grande janela terapêutica da progesterona exógena, já que demonstrou resultados quando administrada até 6 horas após indução de isquémia.²⁸

1.1.2. A Nestorona como agente neuroprotetor no AVC

O papel fundamental dos PR nas propriedades neuroprotetoras apresentadas pela progesterona endógena e exógena veio reforçar o potencial das progestinas sintéticas, já aprovadas para contraceção hormonal.²⁴ Dentro deste grupo de moléculas, destaca-se o Acetato de Segesterona, derivado da 19-norprogesterona e vulgarmente designado pelo nome comercial Nestorona (Figura 1.1).

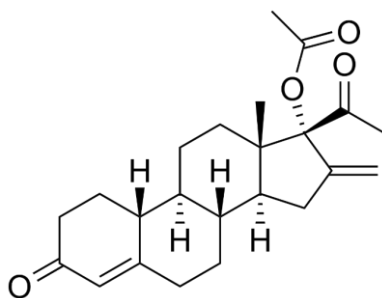


Figura 1.1 Estrutura química da Nestorona (acetato de segestrona)

A Nestorona é um potente e seletivo agonista dos PR, dado que não possui atividade androgénica, estrogénica, glucocorticoide e mineralocorticoide relevante, ao contrário do que ocorre com outras progestinas. Deste modo, esta molécula é um candidato terapêutico promissor para o tratamento de várias doenças neurológicas, nas quais se inclui o AVC.³⁶

Tal como outras progestinas, este composto suprime o processo de ovulação. Porém, tem de ser administrada por outras vias que não a oral, nomeadamente a parentérica, devido ao seu rápido metabolismo hepático. Deste modo, o seu efeito contraceutivo pode ser alcançado com doses muito reduzidas, através de géis hidroalcoólicos, implantes subcutâneos e anéis vaginais, sendo esta a formulação atualmente aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).³⁷

Como seria de esperar, foi demonstrado que a Nestorona exerce também efeito neuroprotetor na lesão cerebral causada pela isquemia resultante do AVC, com uma potência 100 vezes superior à demonstrada pela progesterona.³¹ O trabalho de Tanaka *et al.* demonstrou que administração subcutânea de uma dose de 10 µg/kg de Nestorona, 6 e 24 horas após a Oclusão Transitória da Artéria Cerebral Média (OTACM) em ratos, conduziu a uma redução significativa do volume da lesão cerebral e da ativação dos astrócitos, 48 horas após a indução de isquemia. A mesma dose repetida por sete dias (com redução da dose nos últimos dois dias) reduziu significativamente os deficits na memória operacional espacial, coordenação motora e função somatossensorial em testes conduzidos 28 a 29 dias após indução de isquémia.³⁸ Já na investigação desenvolvida por Liu *et al.* a administração intraperitoneal de uma dose de 80 µg/kg, 1, 6 e 24 horas após OTACM em murganhos, demonstrou uma redução no volume da lesão cerebral e melhoria na função motora.²⁴

Os ensaios clínicos destinados a avaliar a eficácia contracetiva da Nestorona, comprovam também a sua segurança, o que poderá contribuir para acelerar a aplicação da Nestorona como agente neuroprotetor e ajudar a otimizar futuras evoluções clínicas.³⁷

1.2. Administração intranasal e entrega ao sistema nervoso central

A administração de fármacos por via intranasal tem surgido como uma alternativa a outras vias de administração mais convencionais, fortemente motivada pela possibilidade de entregar fármacos diretamente ao SNC.³⁹

A necessidade de encontrar estratégias para administrar fármacos que tenham o SNC como alvo surge da incapacidade inerente a algumas moléculas em atravessar a BHE. Este fenómeno é causado pela capacidade da BHE proteger o SNC de potenciais fatores exógenos nocivos, ao ter na sua constituição junções muito estreitas no espaço paracelular entre as células adjacentes, que limitam a sua permeabilidade a moléculas hidrofílicas, e possuir mecanismos de efluxo, nomeadamente através da glicoproteína P, que removem fatores exógenos da circulação cerebral.^{39,40} A via intranasal é uma forma de contornar a BHE, estando também associada a outras vantagens, como a facilidade de administração, a rápida absorção do princípio ativo e transporte da molécula diretamente ao cérebro sem ocorrer efeito de primeira passagem e reduzindo a exposição sistémica ao fármaco, com a consequente potencial redução de efeitos secundários. Quando comparado com a via oral, a via intranasal apresenta ainda a vantagem de poder ser administrada na presença de estados fisiológicos alterados, como náuseas, vômitos ou disfagia, o que é muito comum ocorrer no AVC.⁴¹

A entrega de princípios ativos ao cérebro pode ser feita por três vias: a via sistémica, considerada uma via indireta, a via olfativa e a via do nervo trigémio, ambas consideradas vias diretas. As três vias podem permitir simultaneamente a chegada de compostos ao cérebro contudo, a eventual prevalência de uma via em detrimento de outra depende de fatores como as características moleculares do princípio ativo, a composição do veículo, o dispositivo de entrega ou o método de aplicação.⁴² Na via sistémica, o fármaco é absorvido para a corrente sanguínea, devido à presença de microvilosidades e à alta vascularização da cavidade nasal, sendo distribuído por todos os órgãos, incluindo o cérebro, caso a molécula atravesse a BHE. A via olfativa ocorre na região olfativa da cavidade nasal, podendo o transporte até ao bulbo olfativo e outras regiões do cérebro processar-se através das células epiteliais (pela via transcelular e extracelular) ou através dos neurónios olfativos (por endocitose ou pinocitose).^{39,43} Por último, a via do nervo trigémio, um nervo craniano cujas terminações se localizam na região respiratória e olfativa da cavidade nasal, permite também o transporte de moléculas ao SNC.⁴⁴

Contudo, a via nasal de administração possui também algumas desvantagens, como a possível degradação enzimática do princípio ativo na mucosa nasal, o baixo tempo de retenção na zona devido à *clearance* mucociliar e a capacidade limitada da cavidade nasal, que leva a que esta via seja restrita a fármacos potentes e a pequenos volumes de formulação.^{39,44}

Assim, a administração intranasal de Nestorona apresenta-se como uma alternativa promissora, uma vez que se trata de uma molécula muito potente e sujeita a extensa metabolização hepática.^{36,45} Além disso, esta via de administração permite dar resposta à já enunciada premissa de que os agentes neuroprotetores devem ser de fácil administração e compatíveis com a emergência inerente a um AVC, ao permitir que a administração seja feita de forma rápida e simples, sem necessidade de um equipamento especial ou pessoal qualificado.⁴⁶ Neste âmbito, a via intranasal já demonstrou manter ou até melhorar a eficácia de algumas moléculas neuroprotetoras em modelos experimentais de AVC *in vivo*, quando comparada com vias parentéricas, como é o caso da progesterona, do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) ou da eritropoetina.⁴⁶⁻⁴⁸ Contudo, até ao término da fase experimental deste trabalho de investigação, esta via de administração nunca havia sido testada para a administração de Nestorona.

1.3. Emulsões nanométricas

O desenvolvimento de micro- e nanoemulsões tem vindo a surgir como uma estratégia promissora para aumentar a efetividade da entrega de fármacos ao SNC por via intranasal, bem como a sua biodisponibilidade. Este tipo de sistemas de entrega de fármacos permite a proteção do princípio ativo da degradação enzimática na mucosa nasal, o aumento da sua solubilidade, a promoção do seu transporte através de membranas biológicas, o aumento da adesão ao epitélio olfativo e a atenuação do efluxo causado pela glicoproteína-P.^{41,42} Além disso, a lipofilia da molécula de Nestorona associada a uma solubilidade aquosa muito baixa, justificam a utilização de emulsões O/A na sua entrega, ao permitir a solubilização do fármaco na fase oleosa e a obtenção de um volume de formulação adequado à administração nasal.⁴⁹

As micro- e nanoemulsões são sistemas formados pela mistura de duas fases líquidas imiscíveis: uma fase oleosa e uma fase aquosa. A dispersão resultante é estabilizada por um tensoativo, que pode estar associado a um co-solvente, e o tamanho das gotículas da fase dispersa encontra-se na escala nanométrica.^{42,50} O tensoativo é essencial para reduzir a tensão superficial das gotículas e prevenir a desestabilização do sistema, contribuindo ainda para aumentar a permeação dos fármacos através da mucosa nasal

já que tem um efeito fluidificante na membrana das células epiteliais.⁵¹ O co-solvente tem a função de assistir o tensioativo e contribuir para reduzir a tensão superficial, ao penetrar na camada rígida dos tensioativos e conferir fluidez e flexibilidade à camada interfacial, auxiliando no processo de emulsificação.⁵² As emulsões óleo-água (O/A), onde a fase oleosa (fase interna) se encontra dispersa na fase aquosa (fase externa), são as mais comuns para administração intranasal e as que constituem veículos eficazes para moléculas lipofílicas.^{42,50} O diâmetro das gotículas, geralmente, encontra-se entre os 20 e 200 nm para as nanoemulsões e entre os 10 e 100 nm para as microemulsões. No entanto, não existe uma clara diferenciação entre nanoemulsão e microemulsão, com base no diâmetro das gotículas.⁵² Uma vez que o tamanho das gotículas é frequentemente inferior ao comprimento de onda da luz visível, estas formulações são, habitualmente, transparentes ou parcialmente translúcidas, podendo também apresentar um aspeto leitoso, principalmente as nanoemulsões concentradas.^{39,50} O reduzido tamanho das gotículas dispersas aumenta a área da interface óleo-água, resultando na promoção da absorção e permeação do fármaco transportado na emulsão através das membranas biológicas. Este fenómeno leva também a um aumento da estabilidade da formulação, ao diminuir os fenómenos de formação de creme, floculação e coalescência, possivelmente, devido ao decréscimo das forças de atração entre as gotículas.⁵³

As nanoemulsões são sistemas termodinamicamente instáveis e cineticamente estáveis, podendo sofrer desestabilização (sedimentação ou formação de creme, coalescência e floculação) ao longo do tempo, pois ocupam um estado metaestável.⁴¹

Uma microemulsão é definida como um sistema líquido óticamente isotrópico e termodinamicamente estável. As microemulsões geralmente requerem uma maior quantidade de tensioativos, comparativamente às nanoemulsões, e têm frequentemente na sua composição co-solventes.^{39,54} Deste modo, estes sistemas possuem um mínimo de energia livre, não apresentando tendência para que ocorra separação de fases. O excelente potencial de solubilização permite incorporar elevadas concentrações de princípio ativo e reduzir o volume de formulação aplicado.³⁹

2. Objetivos

Os objetivos do presente projeto de investigação foram:

1. Desenvolver emulsões O/A com características nanométricas, para administração intranasal de Nestorona, com os atributos alvo expressos na tabela 1.1;
2. Explorar a segurança *in vitro* das formulações mais promissoras numa linha celular de neurónios (N27).

Tabela 1.1 Lista de atributos-alvo das emulsões O/A de Nestorona e respetiva justificação

Atributo	Alvo	Justificação
Dosagem de Nestorona	0,06 - 0,48 mg/mL	As dosagens de Nestorona que demonstraram eficácia <i>in vivo</i> foram de 10 e 80 µg/kg, por via subcutânea e intraperitoneal, respetivamente. ^{38,24} Considerando a aplicação num murganho com uma massa de 30 g, a quantidade total de Nestorona necessária, é de 0,03 e 2,4 µg. De acordo com estes dados, a dosagem de Nestorona para aplicação intranasal, considerando um volume de formulação de 5 µL, é de 0,06 a 0,48 mg/mL. ⁵⁵
Forma farmacêutica	Preparação líquida na forma de Nanoemulsão e Microemulsão O/A	Assegurar a encapsulação de um fármaco lipofílico, Nestorona, protegendo-a da degradação enzimática, aumentando a sua solubilidade em meio líquido e melhorando a sua biodisponibilidade. ⁵¹
Via de administração	Intranasal	Proporciona aos fármacos administrados por esta via um acesso rápido e direto ao SNC, dada a sua elevada área de superfície e vascularização e capacidade de contornar a BHE. ⁵²
Diâmetro hidrodinâmico	Nanoemulsão < 200 nm Microemulsão < 100 nm	O diâmetro hidrodinâmico de emulsões para administração intranasal deve ser inferior a 200 nm para permitir a permeação do fármaco na mucosa nasal. Quanto menor diâmetro da gotícula, maior a taxa e extensão da absorção e maior o tempo de retenção na mucosa a nasal. ^{39,51}
Osmolalidade	290 - 700 mOsmol/Kg	As preparações nasais líquidas são, geralmente, isotónicas, pois são as mais bem toleradas na cavidade nasal. Contudo, as preparações ligeiramente hipertónicas inibem a atividade ciliar, aumentando o tempo de retenção na cavidade nasal. ^{56,57}
Índice de polidispersão	Minimizar (< 0,5)	Quanto menor o valor do Índice de Polidispersão (PDI) maior a uniformidade de tamanho das gotículas e maior a probabilidade de uma absorção uniforme através da mucosa nasal. ⁴¹
pH	5 - 6,8	O pH deve ser semelhante ao da mucosa nasal para evitar a irritação da mesma. ^{41,42}

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-primas

Para a preparação das emulsões foram utilizadas diversas matérias-primas. Na preparação dos pré-concentrados, foram utilizadas as seguintes matérias-primas: Imwitor® 948 (mono-oleato de glicerol), gentilmente cedido pela CREMER OLEO GmbH & Co. KG (Witten, Alemanha); Kolliphor® RH 40 (hidroxistearato de macroglicol), gentilmente cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha); Capryol™ 90 (monocaprilato de propilenoglicol Tipo II) e Transcutol® HP (éter monoetílico de dietilenoglicol), gentilmente cedidos pela Gatefossé® SAS (Saint-Priest, França); vitamina E (Acetato de alfa-Tocoferol), adquirida à Acofarma® (Terrasa, Barcelona, Espanha). A Nestorona (acetato de segesterona, pureza > 99%) foi adquirida à BLD Pharmatech GmbH (Kaiserslautern, Alemanha).

A preparação das diversas fases externas envolveu o uso das seguintes matérias-primas: água ultrapura, obtida *in-house* a partir de um sistema de purificação Milli-Q®, filtro de 0,22 µm, da Merck Millipore (Darmstadt, Alemanha); fosfato de sódio dibásico anidro, cloreto de sódio e albumina bovina sérica (BSA, do inglês bovine serum albumin), adquiridos à Fisher Scientific (Leicestershire, United Kingdom); glicerina, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietilenoglicol (PEG) 4000 e polivinilpirrolidona (PVP) adquiridos à Acofarma® (Terrasa, Barcelona, Espanha).

3.2. Preparação das emulsões

3.2.1. Preparação dos pré-concentrados

O primeiro passo na preparação das emulsões consistiu na pesagem das matérias-primas constituintes da fase oleosa, dos tensioativos e do co-solvente (para a microemulsão), formando uma solução designada de pré-concentrado. A pesagem dos componentes do pré-concentrado efetuou-se do excipiente mais viscoso para o menos viscoso, em balança analítica. De seguida, procedeu-se à agitação da preparação obtida no vortex, até completa mistura dos excipientes.

A composição dos pré-concentrados das micro- e nanoemulsões foi constante ao longo de todo o trabalho, tendo por base formulações previamente otimizadas pelo grupo de investigação. Todas as concentrações referidas ao longo deste capítulo encontram-se expressas em percentagem mássica, exceto se especificado de outra forma.

Para a nanoemulsão, o pré-concentrado tinha na sua composição um tensoativo hidrofílico (Kolliphor® RH 40) a 16,7%, um tensoativo hidrofóbico (Imwitor® 948) a 33,3% e um óleo (Capryol™ 90) a 50%. A composição do pré-concentrado desta emulsão teve por base o trabalho desenvolvido por Mariana C. Fernandes.⁵⁸ O pré-concentrado da microemulsão tinha na sua composição um tensoativo hidrofílico (Kolliphor® RH 40) a 40%, um co-solvente (Transcutol® HP) a 40%, um óleo (vitamina E) a 10%, e água purificada a 10%. A composição do pré-concentrado desta emulsão foi elaborada a partir de uma microemulsão de base reportada na literatura e com a qual já havia alguma experiência no grupo de investigação.⁵⁹

Dada a hidrofobicidade da Nestorona, esta foi incorporada em cada um dos pré-concentrados previamente à adição da fase externa, na maior quantidade possível. Para este propósito, foram adicionadas quantidades sucessivamente maiores dos dois pré-concentrados, a massas iguais de Nestorona, intercaladas de aquecimento a 40 °C durante alguns minutos, até que não se observasse fármaco por dissolver. Estes pré-concentrados foram usados na preparação de todas as micro- e nanoemulsões onde se pretendia veicular Nestorona.

3.2.2. Preparação das soluções aquosas e das micro- e nanoemulsões

A composição da fase aquosa (fase externa) das micro- e nanoemulsões variou consoante a série realizada, bem como a sua percentagem na composição final das emulsões. A composição de todas as emulsões desenvolvidas e caracterizadas ao longo deste projeto de investigação serão apresentadas nas próximas secções. De forma a garantir a ausência de partículas indesejáveis, toda a água utilizada na preparação das formulações foi previamente filtrada com um filtro de 0,22 µm.

Para a preparação das nanoemulsões, a adição da fase externa ao pré-concentrado realizou-se em duas fases, exceto se indicado de outra forma. Inicialmente, adicionou-se uma pequena fração da fase externa (cerca de metade da massa de pré-concentrado utilizada), agitando-se manualmente, o que levava à formação de uma nanoemulsão A/O. Posteriormente, foi adicionada a restante fração da fase externa, por forma a completar a massa final de emulsão e a provocar a inversão de fases, agitando-se novamente, para originar uma nanoemulsão O/A. Para a preparação das microemulsões, toda a massa de fase externa necessária foi adicionada ao pré-concentrado de uma só vez (num único passo), seguida de agitação manual.

3.2.2.1. Série 1

A nanoemulsão O/A foi preparada com uma proporção final de pré-concentrado:fase externa de 50:50. A única alteração relativamente à formulação original foi a utilização de tampão fosfato (20 mM), a pH 7, em substituição do tampão malato (30 mM) a pH 5, previamente utilizado.⁵⁸ A fase externa tinha ainda na sua constituição BSA diluída em tampão fosfato a 4%. Na preparação das microemulsões procedeu-se à dissolução do pré-concentrado em água ultrapura (20 vezes).

3.2.2.2. Série 2

Nesta série foram adicionados novos excipientes à fase externa: BSA 2%, HPMC 0,5%, ou ambos; sem ou com a adição de um de dois agentes reguladores de osmolalidade: cloreto de sódio (NaCl) a 0,6% ou glicerina a 2%. Todos os excipientes testados foram dissolvidos em tampão fosfato (20 mM) a pH 7. Todas as emulsões desta série foram preparadas diluindo ambos os pré-concentrados nas diversas fases externas na proporção 2,14%, por adição das fases externas em ambos os pré-concentrados num único passo.

Para as formulações com HPMC na sua composição, foi inicialmente preparada uma solução mais concentrada de HPMC a 2% em água purificada, para promover a dissolução completa do polímero. Esta solução foi deixada durante algumas horas sob agitação de rolos, à temperatura ambiente, sendo posteriormente diluída à concentração pretendida (0,5%).

3.2.2.3. Série 3

Na série 3 foi avaliado o impacto da dissolução de PEG 4% e PVP 2% nas fases externas (em tampão fosfato 20 mM, pH 7). Para a preparação das nanoemulsões foi utilizado o método referido na série 1, por forma a gerar nanoemulsões O/A com uma proporção final de pré-concentrado:fase externa de 50:50. Foram desenvolvidas nove nanoemulsões, tendo sido testada a presença de PEG 4%, PVP 2%, a conjugação destes dois compostos na mesma fase externa, a combinação de cada um deles com BSA 2%, e ainda a presença de NaCl 0,6%, isolado e em combinação com BSA 2%.

Para a preparação das microemulsões, o pré-concentrado foi diluído nas diversas fases externas na proporção de 2,6%. Foram desenvolvidas cinco microemulsões, tendo sido testada a presença de PEG 4%, PVP 2%, a conjugação destes dois compostos na mesma fase externa e a combinação de cada um deles com BSA 2%.

3.2.2.4. Série 4

No desenvolvimento das emulsões da série 4 foram testadas fases externas com três composições diferentes de NaCl e BSA: NaCl 0,6% em combinação com BSA 2%, NaCl 0,6% em combinação com BSA 0,1% e NaCl 0,6% isolado. Cada uma das composições foi diluída em tampão fosfato (20 mM) a pH 7 ou tampão fosfato (20 mM) a pH 6.

As nanoemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado nas diversas fases externas na proporção de 2,14%. Para a preparação das microemulsões, o pré-concentrado foi diluído nas diversas fases externas na proporção de 2,6%.

3.2.2.5. Série 5

O principal objetivo desta série foi avaliar o efeito da adição da Nestorona nas micro- e nanoemulsões desenvolvidas na série 4. Assim sendo, as formulações com fármaco foram preparadas da mesma forma que os veículos sem fármaco obtidos na série anterior. Nestas emulsões foram utilizados pré-concentrados com Nestorona incorporada, obtidos a partir da metodologia indicada no ponto 3.2.1, diluídos nas fases externas otimizadas, para obtenção de uma concentração final de Nestorona na formulação de, aproximadamente, 0,48 mg/mL.

3.3. Caracterização das Formulações

A escolha das estratégias a seguir para obter emulsões com os atributos-alvo apresentados na tabela 1.1 e a seleção das emulsões mais promissoras para avaliação *in vitro*, baseou-se no seu tamanho/diâmetro hidrodinâmico médio, no PDI e na medição da osmolalidade.

3.3.1. Avaliação do Diâmetro Hidrodinâmico e do Índice de Polidispersão

O PDI e diâmetro hidrodinâmico médio das gotículas formadas foram determinados por espelhamento dinâmico de luz, pelo método de análise de cumulantes, recorrendo-se ao aparelho Zetasizer Nano ZS (Malvern, Reino Unido) acoplado ao Zetasizer software (versão 7.13). Para a caracterização das nanoemulsões, foram utilizadas duas estratégias: diluição da formulação 500 vezes em cuvetes descartáveis, com água ultrapura filtrada (com filtro de 0,22 µm), ou medição da formulação na sua composição final, sem diluição (nas séries 2, 4 e 5), em microcuvetes descartáveis, destinadas a caracterizar amostras em pequenos volumes (mínimo 40 µL). As microemulsões foram caracterizadas recorrendo apenas às microcuvetes, sem diluição. Para cada formulação foram preparadas duas cuvetes, sendo cada cuvette automaticamente medida três vezes, à temperatura constante de 25 °C. Os dados

obtidos foram reportados graficamente na forma de média + desvio padrão de seis medições obtidas de duas diluições independentes.

3.3.2. Medição da Osmolalidade

A medição da osmolalidade das formulações preparadas foi efetuada no osmómetro Osmomat 3000, da Gonotec (Berlim, Alemanha). Previamente à determinação da osmolalidade das formulações, o equipamento foi calibrado com água purificada e padrões de NaCl a 300 mOsmol/Kg e 850 mOsmol/Kg. As amostras foram medidas em triplicado, utilizando-se um volume de amostra de 50 µL.

3.4. Cultura Celular

A linha celular N27 é um modelo de clones imortalizados de neurónios dopaminérgicos do mesencéfalo fetal de rato, habitualmente, utilizada como um modelo *in vitro* da doença de Parkinson e para estudar neurotoxicidade, stress oxidativo ou neurodegeneração.⁶⁰ Esta linha foi originalmente adquirida à ATCC (Viginia, EUA). As células N27 cresceram em meio RPMI 1640, adquirido à Biowest, suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino e 1% da mistura de antibióticos penicilina/estreptomicina (10000 U/mL de penicilina G e 100 mg/mL de estreptomicina). A mesma linha celular foi cultivada em placas de culturas tratadas para adesão de 100 mm x 15 mm e mantida numa estufa a 37 °C em atmosfera humidificada com 5% CO₂, procedendo-se à renovação do meio a cada 1-2 dias. Assim que as células atingissem uma confluência de 70-90%, eram tripsinizadas com uma solução de tripsina, EDTA e glucose e transferidas para outras placas de cultura ou semeadas em placas de 96 poços (microplacas), para os ensaios de viabilidade celular.

3.4.1. Ensaio de Viabilidade Celular por redução da Resazurina

Numa fase inicial, a citotoxicidade dos dois pré-concentrados utilizados foi analisada na linha celular N27, devido à presença de tensioativos na sua constituição e à possibilidade de estes poderem exercer um efeito solubilizante dos componentes das membranas celulares.⁶¹ Posteriormente, as micro- e nanoemulsões mais promissoras foram avaliadas na mesma linha celular. Foi utilizado o ensaio de redução de resazurina para avaliar a viabilidade celular após exposição das células a pré-concentrados/emulsões durante 30 minutos. Este ensaio permite avaliar a viabilidade celular de forma indireta através da redução intracelular, por células viáveis metabolicamente ativas, da resazurina, solução azul-escura fracamente fluorescente, na resorufina, solução rosa com forte emissão de fluorescência a comprimentos de onda

superiores a 550 nm. Esta reação depende dos níveis celulares de NADH, fonte de elétrons, que ficam bastante reduzidos após a morte celular.^{62,63}

As células foram semeadas nas microplacas a uma densidade celular de 20000 células por poço, em 100 µl de meio de cultura. Posteriormente, as células foram incubadas a 37°C em atmosfera humidificada com 5% CO₂, durante 24 horas, para que aderissem ao fundo do poço. Findo este período, o meio de cultura inicial foi retirado de cada poço e foram adicionados 100 µl de solução dos pré-concentrados e emulsões em meio de cultura. No primeiro ensaio efetuado, os dois pré-concentrados utilizados ao longo deste trabalho de investigação foram diluídos em meio de cultura, de forma a averiguar a citotoxicidade de três concentrações diferentes de cada pré-concentrado. Os ensaios seguintes consistiram em avaliar a citotoxicidade de quatro microemulsões das séries 4 e 5 e quatro nanoemulsões das séries 4 e 5 diluídas em meio de cultura, a diversas concentrações.

Após uma incubação de 30 min, as formulações foram aspiradas e foi adicionado a cada poço, 200 µL de resazurina 50 µM diluída em tampão Krebs Ringer bicarbonato [1,5 mM NaH₂PO₄.H₂O; 0,83 mM Na₂HPO₄, 4,86 mM KCl; 119,78 mM NaCl; 1,67 mM MgCl₂.6H₂O; 15 mM NaHCO₃; 10 mM *D*-glucose anidra; 1,2 mM CaCl₂.2H₂O (a partir de solução a 1M)]. As células foram novamente incubadas durante 4 horas, mantendo as condições já referidas, envolvendo-se as placas em papel de alumínio. Por último, foi efetuada a leitura da fluorescência da resorufina (λ excitação = 544 nm, λ emissão = 590 nm) num espectrofotómetro de microplacas (Sprectramax Gemini™ EM).

A viabilidade celular foi expressa relativamente a células não tratadas (controlo negativo), em percentagem, depois de subtrair os valores de fluorescência (F) do branco, a solução de resazurina adicionada a poços sem células. A percentagem relativa de viabilidade celular traduz-se na seguinte expressão:

$$\text{Viabilidade Celular (\%)} = \frac{(F_{\text{Formulação}} - F_{\text{Média do Branco}})}{(F_{\text{Média do Controlo Negativo}} - F_{\text{Média do Branco}})} \times 100$$

3.5. Tratamento de Dados

Para as medições em replicado foram apresentados a média e desvio padrão dos valores medidos sob a forma de gráfico, utilizando o programa Graphpad Prism®, versão 8.4.3. A curva concentração-resposta foi sujeita a análise utilizando o modelo “*Log (inhibitor) vs normalized response - variable slope*”.

4. Resultados e Discussão

4.1. Caracterização das Formulações

Previamente à preparação das micro- e nanoemulsões propriamente ditas, foi dissolvida a maior quantidade de Nestorona possível no pré-concentrado das emulsões, usando a metodologia mencionada no ponto 3.2.1. Os pré-concentrados e metodologia utilizada permitiram a dissolução de Nestorona a uma concentração 22,4 mg por grama de pré-concentrado da nanoemulsão e a uma concentração de 18,4 mg por grama de pré-concentrado de microemulsão. A concentração obtida foi bastante superior às dosagens de Nestorona alvo estabelecidas na tabela 1.1, possibilitando uma grande redução na proporção de pré-concentrado na formulação final.

4.1.1. Série 1

Nesta série de formulações estabeleceu-se como objetivo averiguar, numa fase preliminar, o efeito da incorporação de Nestorona numa microemulsão e nanoemulsões previamente desenvolvidas no grupo de investigação. Este estudo preliminar foi essencial para avaliar se as emulsões, originalmente desenvolvidas para incorporar outras moléculas, eram adaptáveis ao transporte de Nestorona e se representavam estratégias viáveis para a administração intranasal desta molécula.

Foram preparadas nanoemulsões O/A com uma proporção final de pré-concentrado:fase externa de 50:50. A fase externa tinha na sua constituição BSA a 4%, a pH 7, de forma a manter o pH dentro dos valores aceitáveis para a cavidade nasal. A incorporação da BSA na fase externa tem como objetivo a promoção do direcionamento do fármaco ao cérebro, dado que já foi demonstrada a capacidade que esta tem de ser transportada para o cérebro a partir da cavidade nasal.⁶⁴ A BSA atua também como um agente estabilizador de emulsões, formando uma barreira protetora ao redor da gotícula, prevenido fenómenos como a coalescência.⁶⁵ A BSA tem ainda a vantagem de ser biocompatível e não apresentar imunogenicidade e toxicidade.^{66,67} O tamanho das gotículas das nanoemulsões, com e sem Nestorona, foi determinado à temperatura ambiente e logo após terem sido refrigeradas a 4 °C. A incorporação de Nestorona originou valores de diâmetro hidrodinâmico muito semelhantes aos obtidos a partir do veículo previamente otimizado, 100 nm e 103 nm, respetivamente (Figura 1.2). Em ambas as emulsões, a refrigeração da nanoemulsão previamente à sua medição parece estar associada a uma redução do tamanho hidrodinâmico.

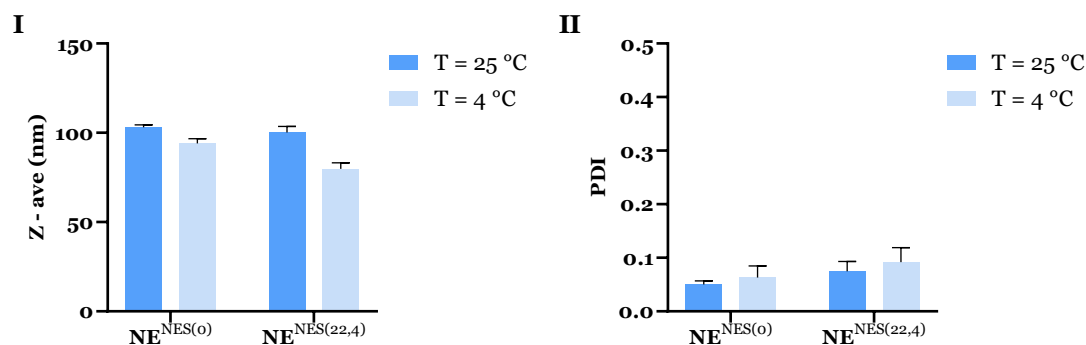


Figura 1.2 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da série 1.

São apresentados o diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) (I) e índice de polidispersão (PDI) (II), das nanoemulsões sem Nestorona NE^{NES(0)} e com Nestorona no pré-concentrado na concentração de 22,4 mg/g (NE^{NES(22,4)}), medidos à temperatura de 4°C e 20 °C. NES – Nestorona, T – Temperatura.

Relativamente à homogeneidade da nanoemulsão, verificou-se que a adição de Nestorona não originou um aumento significativo no valor de PDI, que continuou a ser bastante baixo, 0,075, o que indica que a nanoemulsão continua a demonstrar uma elevada homogeneidade, mesmo com a adição de fármaco. A refrigeração da nanoemulsão também não originou aumento significativo dos valores de PDI, que permanecem inferiores a 0,1, demonstrativos de uma elevada homogeneidade. Estes resultados são indicativos de que a utilização desta nanoemulsão para veicular Nestorona poderá ser uma opção viável, pelo que, nas séries seguintes se avançou para a otimização da fase externa desta formulação.

Foram também preparadas microemulsões O/A, com e sem Nestorona, com uma proporção final de pré-concentrado de 5%. Ao contrário da nanoemulsão, a fase externa desta microemulsão tem uma composição muito simples, sendo apenas constituída por água ultrapura. Os resultados obtidos de diâmetro hidrodinâmico das gotículas e PDI são apresentados de seguida (Figura 1.3).

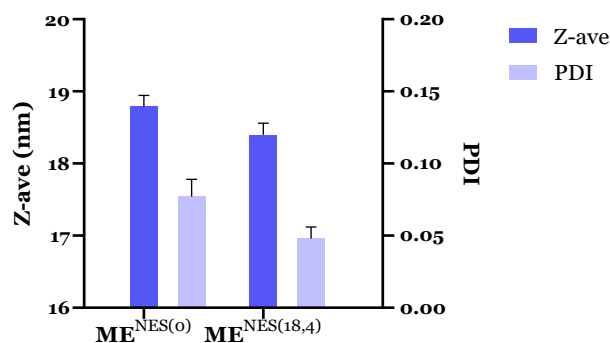


Figura 1.3 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da Série 1.

São apresentados o diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) e índice de polidispersão (PDI) das microemulsões sem Nestorona (ME^{NES(0)}) e com Nestorona incorporada no pré-concentrado na concentração de 18,4 mg/g (ME^{NES(18,4)}). NES – Nestorona

Tal como ocorreu na nanoemulsão, a adição de Nestorona à microemulsão não prejudicou as características do veículo sem fármaco. A microemulsão com Nestorona apresenta, tal como o veículo, diâmetros hidrodinâmicos bastante baixos, cerca de 18 nm, dentro do intervalo característico das microemulsões (10 - 100 nm), e valores de PDI igualmente baixos ($< 0,1$), demonstrativos de elevada homogeneidade. Deste modo, também a microemulsão parece ser uma estratégia promissora, e a fase externa desta formulação foi otimizada nas séries seguintes.

As formulações obtidas nesta série, cuja composição era bastante semelhante às originalmente desenvolvidas, permitiam incorporar uma dosagem de Nestorona bastante superior ao alvo estabelecido na tabela 1.1. Deste modo, as estratégias adotadas na maioria das séries seguintes passaram por diluir o pré-concentrado das micro- e nanoemulsões na quantidade de fase externa necessária para obter a maior dosagem de fármaco especificada na tabela 1.1, 0,48 mg/mL. Tendo em conta a concentração de Nestorona obtida no pré-concentrado da nanoemulsão (22,4 mg/g), a proporção de pré-concentrado utilizada na formulação final foi de 2,14%. Já a concentração de Nestorona obtida no pré-concentrado da microemulsão foi de 18,4 mg/g, pelo que, a proporção de pré-concentrado na formulação final necessária para veicular a dosagem alvo de Nestorona foi de 2,6%.

4.1.2. Série 2

Na série 2, foi iniciada a otimização das fases externas a utilizar nas emulsões, pelo que não foi incorporada Nestorona. Para esta série, foram preparadas micro- e nanoemulsões, cujos pré-concentrados foram diluídos nas diversas fases externas testadas na proporção 2,14%. O racional da utilização do mesmo fator de diluição para os dois pré-concentrados prendeu-se com a avaliação do contributo de cada um na osmolalidade das formulações finais.

Inicialmente, foi avaliada a osmolalidade de quatro fases externas diferentes: tampão fosfato a pH 7, BSA a 2%, HPMC a 0,5%, e a combinação de ambas. A incorporação de HPMC nas fases externas avaliadas teve como racional o potencial aumento do tempo de retenção da formulação na mucosa nasal. Neste contexto, é de referir que a HPMC é um polímero hidrofílico e biocompatível, sem toxicidade associada. A incorporação deste polímero nas fases externas das emulsões origina a formação de micro- e nanoemulgéis, que possuem uma maior viscosidade e capacidade de mucoadesão, responsáveis por ajudar a contrariar a *clearance* mucociliar na cavidade nasal.⁵² Continuou também a ser estudado o efeito da adição da BSA à fase externa das formulações devido ao seu interesse no direcionamento de fármacos ao cérebro, com já

referido anteriormente. A cada uma das fases externas foram ainda adicionados os pré-concentrados.

Os resultados obtidos demonstram que a osmolalidade das fases externas e emulsões preparadas não parece ser influenciada de forma considerável pela adição de BSA e HPMC nas concentrações propostas, registando-se um ligeiro aumento nas fases externas e nanoemulsões e uma ligeira redução nas microemulsões (Figura 1.4).

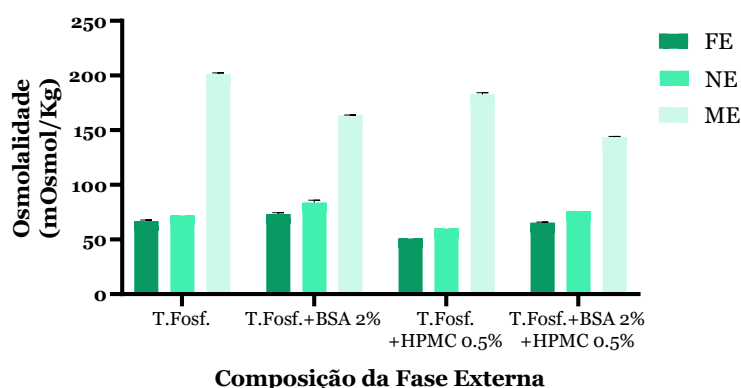
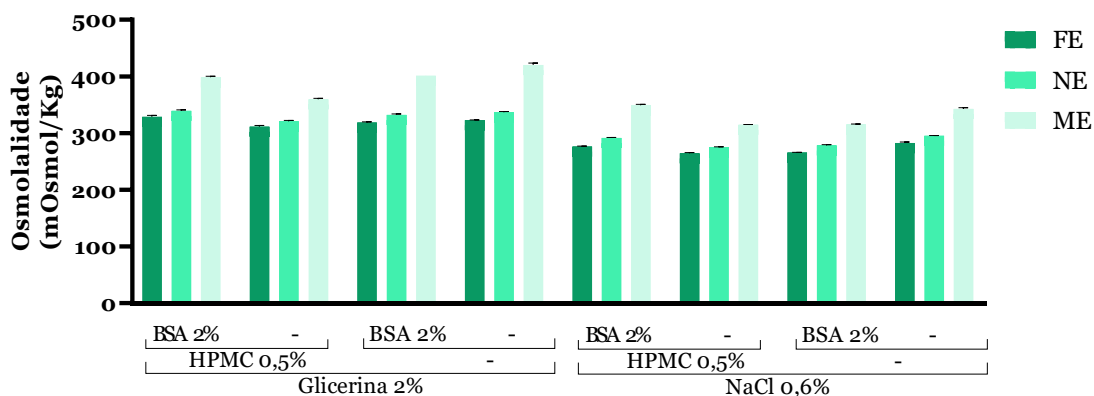


Figura 1.4 Caracterização da osmolalidade das formulações da série 2, antes da adição de agentes isotonzantes.

É apresentada a osmolalidade das Fases Externas (FE), Nanoemulsões (NE) e Microemulsões (ME) preparadas com as respectivas fases externas. BSA - albumina bovina sérica; HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose; T.Fosf - Tampão Fosfato.

Relativamente ao efeito dos pré-concentrados na osmolalidade das emulsões, verificou-se que o pré-concentrado da nanoemulsão leva a aumentos ligeiros no valor da osmolalidade. Já para as microemulsões, constatou-se que o pré-concentrado utilizado está associado a um aumento bastante mais drástico de osmolalidade, provavelmente devido à difusão de grande parte do Transcutol® HP para a fase externa, já que este componente do pré-concentrado apresenta solubilidade aquosa.⁶⁸ Contudo, todas as emulsões obtidas apresentam valores de osmolalidade abaixo dos 200 mOsmol/kg, sendo consideradas hipotónicas.

Foi testada a adição à fase externa de dois agentes reguladores da osmolalidade, frequentemente utilizados neste tipo de formulações, a glicerina e o cloreto de sódio.⁴² Deste modo, as fases externas e emulsões avaliadas anteriormente foram novamente preparadas, tendo-se adicionado glicerina a 2% ou cloreto de sódio a 0,6%, concentrações estimadas como sendo as necessárias para a obtenção de fases externas isotónicas. A osmolalidade das preparações obtidas foi novamente determinada e a maioria das emulsões preparadas apresentou valores entre os 300 e 400 mOsmol/Kg, perfeitamente seguros para a administração intranasal (Figura 1.5).⁵⁷

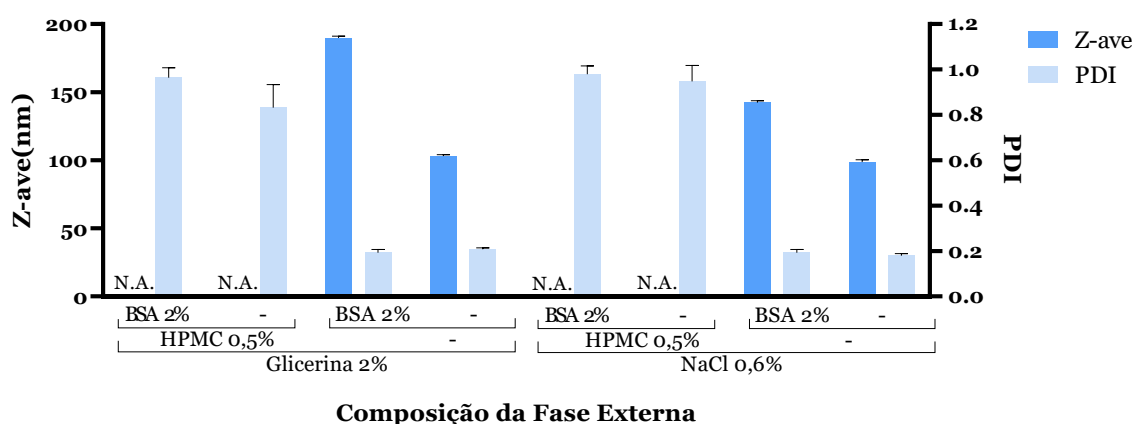


Composição da Fase Externa

Figura 1.5 Caracterização da osmolalidade das formulações da série 2, após a adição de agentes isotonzantes.

É apresentada a osmolalidade das Fases Externas (FE), Nanoemulsões (NE) e Microemulsões (ME) preparadas com as respectivas fases externas. BSA - albumina bovina sérica; HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose; NaCl - Cloreto de sódio.

As oito microemulsões e nanoemulsões foram posteriormente avaliadas quanto ao diâmetro hidrodinâmico e PDI. Todas as medições foram realizadas em microcuvetes sem efetuar diluição das emulsões preparadas. Apenas as formulações sem HPMC incorporado na fase externa apresentam valores de diâmetro hidrodinâmico inferiores a 200 nm e valores de PDI baixos, indicativos de uma nanoemulsão homogênea, e semelhantes entre si (Figura 1.6). Contudo, a presença de BSA originou diâmetros hidrodinâmicos superiores aos das nanoemulsões que apenas continham agentes reguladores de osmolalidade, principalmente quando combinada com glicerina.



Composição da Fase Externa

Figura 1.6 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da Série 2 com a adição de agentes isotonzantes.

São apresentados o diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) e índice de polidispersão (PDI). As nanoemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado na fase externa a 2,14%. BSA - albumina bovina sérica; HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose; NaCl - Cloreto de Sódio. N.A. - Não Aplicável, devido à elevada heterogeneidade de diâmetro hidrodinâmico.

Visualmente, as formulações com HPMC (nanoemulgel) tinham um aspeto mais viscoso. Contudo, os diâmetros hidrodinâmicos obtidos não são apresentados, uma vez que, foram obtidos valores de PDI bastante elevados ($> 0,7$). Estes valores de PDI indicam que as amostras avaliadas possuem uma distribuição de tamanho de gotícula muito elevada, pelo que não são adequadas para serem avaliadas pela técnica de espelhamento dinâmico de luz.⁵³ A incorporação de polímeros na fase externa das nanoemulsões permite obter uma combinação das vantagens de um gel (aumento da viscosidade e dos tempos de retenção), com as vantagens de uma nanoemulsão (aumento da estabilidade e solubilidade do fármaco).⁶⁹ No entanto, dado que esta técnica não permitia determinar se os diâmetros das gotículas das nanoemulsões obtidas eram mantidos após a adição de HPMC à fase externa, estas formulações não foram sujeitas a otimização nas séries seguintes.

A adição de HPMC às fases externas das microemulsões teve como objetivo obter os benefícios já mencionados para os nanoemulgéis, e originou também formulações com um aspeto mais viscoso, como seria de esperar. No entanto, a utilização deste polímero, esteve também associada a aumentos nos valores de PDI obtidos, apesar de menos drásticos do que aqueles obtidos para os nanoemulgéis (Figura 1.7). Embora todos os valores de PDI estejam abaixo de 0,7, existindo até alguns abaixo do valor alvo estabelecido ($PDI < 0,5$), os resultados obtidos não respeitavam os critérios de qualidade da medição impostos pelo Zetasizer software, exceto para a formulação com HPMC e NaCl. Uma vez que, para a maioria das microemulsões, a estratégia de incorporação de HPMC não permitiu assegurar a homogeneidade das mesmas, também estas formulações não foram sujeitas a mais otimizações.

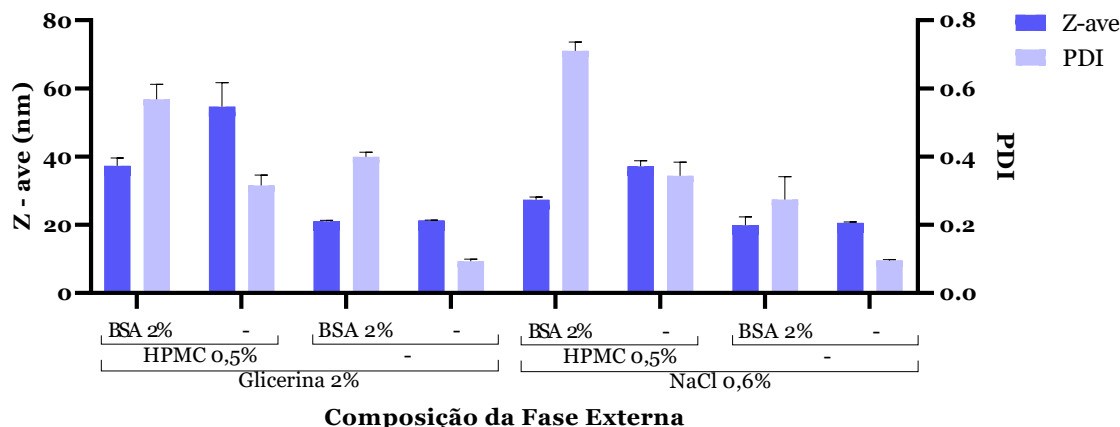


Figura 1.7 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da série 2 com a adição de agentes isotonzantes.

São apresentados o diâmetro hidrodinâmico médio (Z-ave) e índice de polidispersão (PDI). As microemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado na fase externa a 2,14%. BSA – albumina bovina sérica; HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose; NaCl - Cloreto de sódio.

Relativamente às microemulsões que não continham HPMC na fase externa, verificou-se que a incorporação de BSA originou um aumento nos valores de PDI, enquanto os valores de diâmetro hidrodinâmico permaneceram constantes (20 nm), contrariamente ao que se verificou nas nanoemulsões. Este fenómeno poderá ser explicado pela presença de moléculas de BSA que não aderiram à superfície das gotículas da microemulsão e estão em suspensão na fase externa. Assim, o aparente aumento na heterogeneidade das microemulsões poderá ter origem nas moléculas de BSA isoladas e em agregados presentes, que possuem um tamanho diferente, não mascarado pelas gotículas da microemulsão, pelo que a intensidade do espalhamento de luz causado por todas estas subpopulações de partículas será medido pelo software.⁷⁰ Assim, concentração de BSA utilizada nas fases externas desta série poderá ser excessiva para esta microemulsão e para este método de medição de diâmetro hidrodinâmico, pois leva à obtenção de valores de PDI que podem não traduzir efetivamente a homogeneidade do tamanho das gotículas. Por este motivo, foram preparadas formulações com uma menor concentração de BSA na Série 4.

Comparando os resultados de diâmetro hidrodinâmico e PDI obtidos nas nanoemulsões e microemulsões preparadas nesta série, as fases externas que estão associadas a melhores resultados em ambas são as que têm incorporadas agentes reguladores de osmolalidade isolados, glicerina ou NaCl. Dado o interesse da incorporação de BSA na promoção do direcionamento da molécula ao cérebro, a sua presença nas fases externas continuou a ser otimizada nas séries seguintes, apesar de não estar associada aos melhores resultados. Conjugando estes dois fatores, foram selecionadas para otimização posterior, as fases externas com NaCl a 0,6 %, isolado e em combinação com BSA, pois foi o agente regulador de osmolalidade que levou a

menores diâmetros hidrodinâmicos nas nanoemulsões com BSA incorporada e menores PDI nas microemulsões com BSA incorporada.

4.1.3. Série 3

Previamente à otimização e incorporação de Nestorona nas formulações selecionadas anteriormente, foi ainda testada a adição de dois novos componentes à fase externa das micro- e nanoemulsões: PEG a 4% e PVP a 2%. A PVP é um polímero hidrofílico, biocompatível e não tóxico que atua como um coloide protetor, possuindo um efeito estabilizador de emulsões ao ser adsorvido na superfície das gotículas, formando uma camada fina molecular que evita a agregação e coalescência das mesmas.^{71,72} A PVP demonstrou ainda promover a permeação a partir da mucosa nasal de emulsões com este polímero na sua constituição.⁷³ O PEG é também um polímero hidrofílico e não tóxico que contribui para estabilizar a emulsão, ao ser adsorvida na interface óleo-água e diminuir a tensão interfacial.⁷⁴

Com o objetivo de avaliar o efeito destes dois componentes isolados e associados entre si e com a BSA, foram preparadas nanoemulsões com a proporção de pré-concentrado:fase externa utilizada na série 1 (50:50). Esta proporção foi também utilizada para preparar duas nanoemulsões que continham na sua composição as duas fases externas selecionadas na série 2 (NaCl a 6%, isolado e associado a BSA 2%), de forma a averiguar se a incorporação de PEG e PVP nas nanoemulsões originaria resultados equiparáveis. Tal como na série 1, também estas emulsões foram caracterizadas quanto ao seu diâmetro hidrodinâmico à temperatura ambiente e após terem sido refrigeradas a 4 °C. Para a preparação das microemulsões, os pré-concentrados foram diluídos a 2,6% nas mesmas fases externas utilizadas na preparação das nanoemulsões, exceto nas selecionadas na série 2.

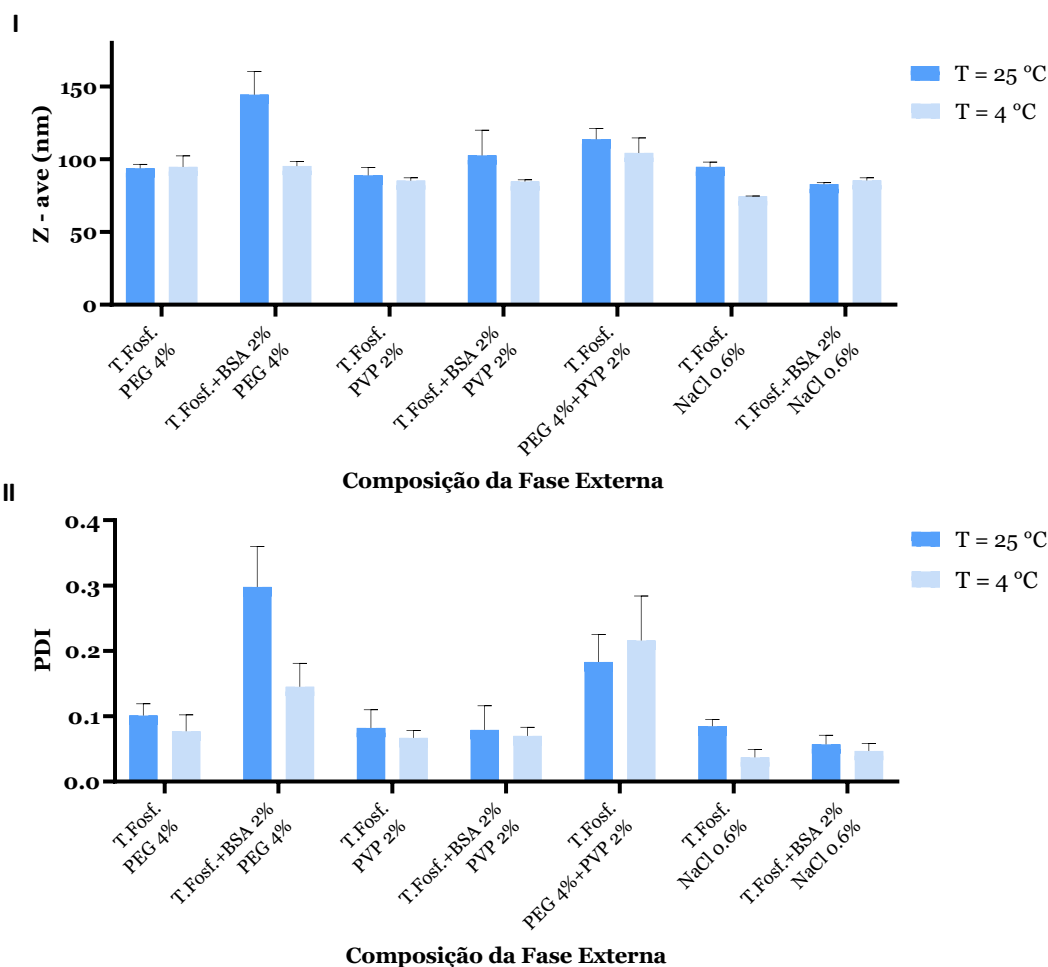


Figura 1.8 Caracterização do tamanho de gotícula das nanoemulsões da Série 3. São apresentados o Diâmetro Hidrodinâmico Médio (Z-ave) (I) e Índice de Polidispersão (PDI) (II) das nanoemulsões medidas à temperatura de 4 °C e 25 °C. BSA - albumina bovina sérica; NaCl - Cloreto de Sódio; PEG – Polietilenoglicol; PVP – Polivinilpirrolidona; T. Fosf – tampão fosfato.

Relativamente ao diâmetro hidrodinâmico das nanoemulsões (Figura 1.8), não se verificaram grandes oscilações entre as diversas fases externas empregues, mesmo após a refrigeração das mesmas. A única exceção foi a formulação que continha PEG e BSA na sua composição, que esteve associada a uma diminuição de diâmetro hidrodinâmico de aproximadamente 50 nm após a sua refrigeração. Também o valor de PDI desta formulação esteve associado a um grande decréscimo após refrigeração da mesma, contudo, não foi determinado se esta alteração foi motivada pela refrigeração ou pelo tempo que passou entre a sua preparação e a caracterização.

Após verificação dos valores de PDI, é possível verificar que a utilização das fases externas selecionadas na série 2 nesta composição, e após diluição da nanoemulsão, estão associadas a uma elevada homogeneidade, com valores de PDI semelhantes aos obtidos nas formulações incorporadas com PEG, PVP e PVP associado a BSA. É curioso

notar que a nanoemulsão com a fase externa mais simples, apenas com NaCl dissolvido em tampão fosfato, apresenta valores de PDI muito semelhantes a nanoemulsões que apresentam um ou mais polímeros estabilizadores de emulsão na sua composição. Futuramente, seria interessante avaliar se esta nanoemulsão preserva estes valores de PDI ao longo do tempo, já que não tem na sua composição componentes que evitam a desestabilização da mesma, devido ao efeito de impedimento estérico decorrente da camada de polímeros que se forma em volta das gotículas de óleo.

A adição dos dois polímeros que se pretendiam testar na série 3 às microemulsões originou diversas oscilações nas suas características, decorrentes da fase externa utilizada, sendo as mais relevantes as observadas nos valores de PDI (Figura 1.9). Comparando as microemulsões que continham BSA na sua fase externa, é possível constatar que adição de PVP e PEG não resultou em melhorias nos valores de PDI, em relação ao valor obtido pela microemulsão que continha BSA e NaCl (série 2). A microemulsão que continha PEG na fase externa foi a única que originou um valor de PDI próximo ao da microemulsão com NaCl na sua constituição (série 2) demonstrativo de elevada homogeneidade. Apesar de o fator de diluição utilizado na dissolução do pré-concentrado da microemulsão na série 2 e 3 não ser igual, a diferença é muito diminuta, pelo que não se considera que invalide a comparação de resultados entre as duas.

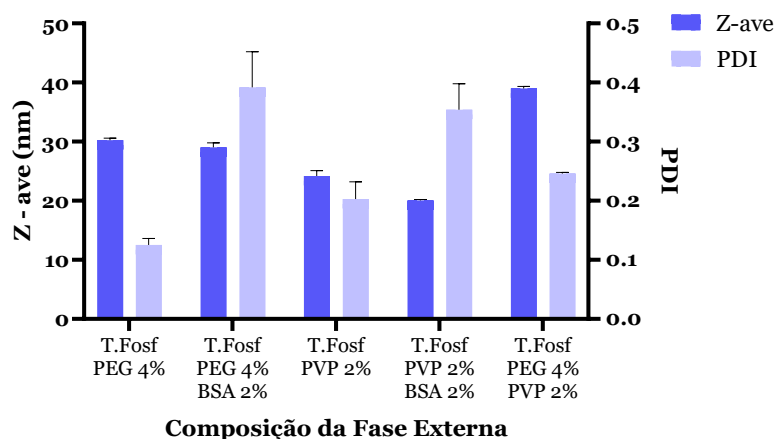


Figura 1.9 Caracterização do tamanho de gotícula das microemulsões da Série 3.

São apresentados o Diâmetro Hidrodinâmico Médio (Z-ave) e Índice de Polidispersão (PDI). As microemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado na fase externa a 2,6%. BSA – albumina bovina sérica; PEG – Polietilenoglicol; PVP – Polivinilpirrolidona; T. Fosf – tampão fosfato.

Embora as fases externas desenvolvidas na série 3 tenham originado micro- e nanoemulsões com características coincidentes com o alvo estabelecido, especialmente as emulsões com PEG na sua constituição, as formulações utilizadas para veicular Nestorona tiveram por base as selecionadas na série 2. Não obstante, estas formulações

poderão ter utilidade futuramente, caso não sejam obtidos os resultados esperados com as formulações otimizadas neste trabalho de investigação.

4.1.4. Série 4

Como foi explorado no ponto 4.1.2, os elevados valores de PDI obtidos nas microemulsões com BSA podem resultar da elevada quantidade deste polímero suspenso na fase aquosa, possivelmente sob a forma de agregados. Neste sentido, esta série envolveu a preparação de fases externas com uma redução significativa na concentração de BSA, passando de 2% para 0,1%. O principal objetivo da preparação desta fase externa foi perceber se esta alteração na concentração de BSA permitiria obter microemulsões mais homogêneas. Contudo, a mesma fase externa foi também incorporada na nanoemulsão para verificar se as suas características se alterariam com a redução na concentração de BSA.

As fases externas selecionadas na série 2, NaCl a 6% isolado e associado a BSA a 2%, foram novamente utilizadas na preparação de nanoemulsões e microemulsões. Contudo, nesta série, alterou-se o modo de preparação utilizado nas nanoemulsões, adicionando-se a fase externa em duas fases, como descrito no ponto 3.2.2, e a proporção de pré-concentrado utilizado na preparação das microemulsões, 2,6% em vez de 2,14%

As três fases externas mencionadas foram preparadas duas vezes, dissolvendo os componentes em tampão fosfato (20 mM) a pH 7 e tampão fosfato (20 mM) a pH 6. O intuito desta modificação no pH foi perceber se a utilização de um pH ligeiramente mais ácido, próximo do encontrado na mucosa nasal, alteraria as características das emulsões.

Verificou-se que a redução do pH para 6 parece estar associada a um ligeiro aumento de diâmetro hidrodinâmico nas nanoemulsões que têm BSA na sua constituição e uma ligeira redução nas nanoemulsões que não têm BSA incorporada (Figura 1.10-I). Porém, todas as nanoemulsões obtidas nesta série apresentam um tamanho nanométrico inferior a 200 nm. A redução do pH também parece estar associada a um pequeno incremento nos valores de PDI, contudo, todos os valores obtidos continuam a ser sugestivos de uma elevada homogeneidade de tamanho das gotículas dispersas ($PDI < 0,2$). A redução da concentração de BSA não originou alterações consideráveis nas características das nanoemulsões.

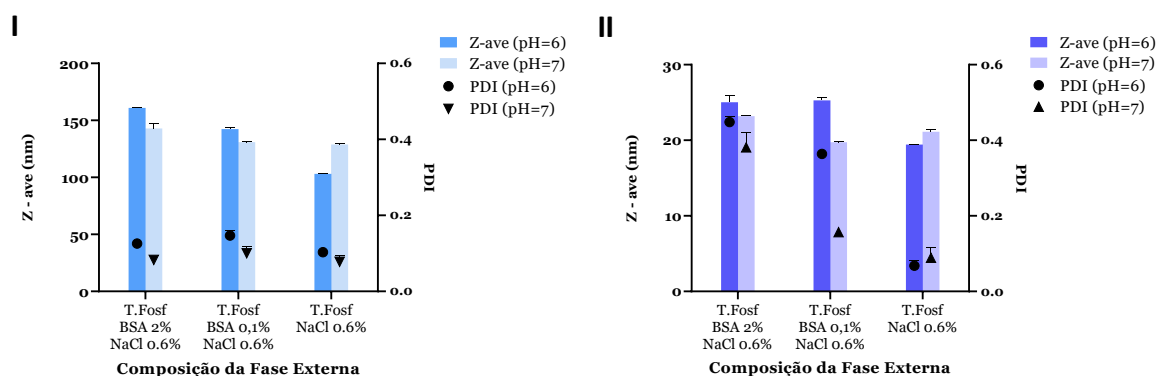


Figura 1.10 Caracterização do tamanho de gotícula das Nanoemulsões (I) e Microemulsões (II) da Série 4.

São apresentados o Diâmetro Hidrodinâmico Médio (Z-ave) e Índice de Polidispersão (PDI). As nanoemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado na fase externa a 2,14%. As microemulsões foram preparadas diluindo o pré-concentrado na fase externa a 2,6%. BSA - albumina bovina sérica; NaCl - Cloreto de Sódio; T. Fosf – tampão fosfato.

Nas microemulsões, a redução do pH da fase externa não parece estar associada a alterações relevantes nos valores de diâmetro hidrodinâmico e PDI quando não está presente BSA (Figura 1.10-II). Porém, para as emulsões que possuem BSA na sua constituição, a diminuição do pH da fase externa parece estar relacionada a um aumento nos valores do diâmetro hidrodinâmico e de PDI, sendo mais expressivo para concentrações menores de BSA. A incorporação da BSA numa solução com pH mais próximo do seu ponto isoelétrico (4.5) poderá estar na origem no aumento de PDI que se verifica na concentração 0,1%, já que quanto mais a sua carga superficial se aproxima de zero, maior a tendência para a formação de agregados, uma vez que deixa de existir repulsão eletrostática.⁷⁵ É possível também constatar que a redução na concentração de BSA a pH 7 esteve associada a obtenção de valores de PDI menores, o que poderá estar relacionada com a redução de moléculas de BSA não adsorvidas em suspensão na fase externa a contribuir para o sinal.

4.1.5. Série 5

O propósito das emulsões desenvolvidas na série 5 foi avaliar o efeito da adição de Nestorona às formulações desenvolvidas na série 4. Para obter a maior dosagem de Nestorona no intervalo alvo, 0,48 mg/mL, os pré-concentrados foram dissolvidos em cada uma das fases externas na proporção de 2,14% e 2,6% para a nanoemulsão e microemulsão, respetivamente. Globalmente, foi possível verificar que a adição de Nestorona não alterou as características das nanoemulsões desenvolvidas na série 4 (Figura 1.11). Todas as emulsões obtidas apresentaram diâmetro hidrodinâmico inferior

a 200 nm, tal como pretendido, e quase todas apresentaram elevada homogeneidade (PDI < 0.1)

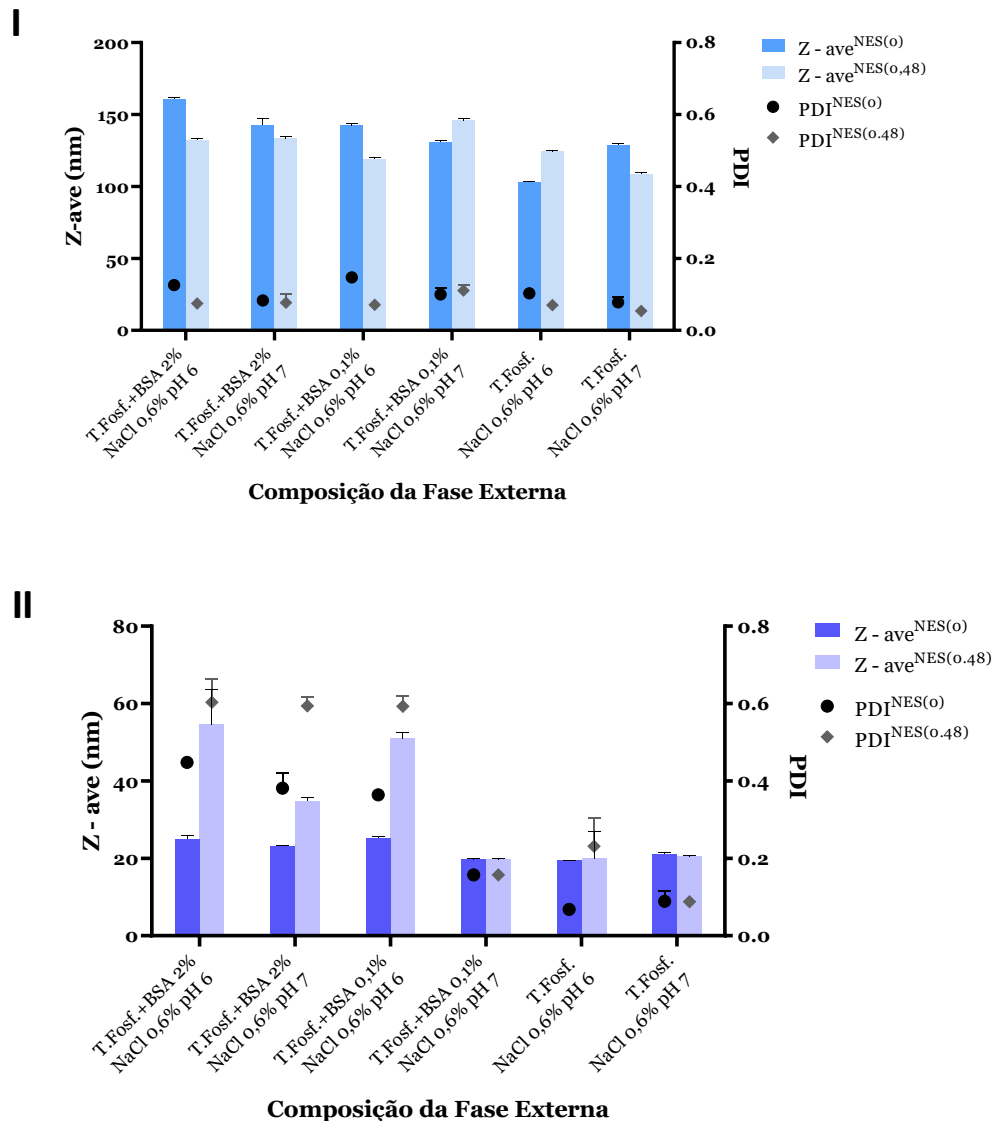


Figura 1.11 Caracterização do tamanho de gotícula das Nanoemulsões (I) e Microemulsões (II) da Série 5.

São apresentados o Diâmetro Hidrodinâmico Médio (Z-ave) e Índice de Polidispersão (PDI). As nanoemulsões com Nestorona (NES^(0,48)) foram preparadas diluindo o pré-concentrado com fármaco incorporado na fase externa a 2,14%. As microemulsões com Nestorona (NES^(0,48)) foram preparadas diluindo o pré-concentrado com fármaco incorporado na fase externa a 2,6%. Os resultados das nanoemulsões e microemulsões sem Nestorona (NES⁽⁰⁾) reproduzem os resultados da figura 1.10 para facilitar a comparação. BSA - albumina bovina sérica; NaCl - Cloreto de Sódio; T.Fosf - Tampão Fosfato.

Relativamente às microemulsões com Nesterona incorporada, verificou-se que, apesar de todas as formulações terem apresentado diâmetros hidrodinâmicos dentro do que se ambicionava (< 100 nm), as formulações com BSA a 2% e BSA a 0,1% a pH 6 estavam associadas a valores muito elevados de PDI. Deste modo, apenas as microemulsões sem

BSA e com BSA a 0,1% a pH 7 apresentaram valores de PDI indicativos de homogeneidade no tamanho de gotícula.

Os resultados relativos a esta série de formulações foram comunicados em formato painel no *XVI CICS-UBI Symposium 2021* (Anexo 1.1)

Após o término da fase experimental deste trabalho de investigação, foi publicado o trabalho desenvolvido por Fréchou *et. al*, que veio confirmar o interesse da administração de Nestorona por via intranasal na promoção de neuroproteção no AVC, numa dosagem muito semelhante à obtida nas emulsões desenvolvidas nesta série, 0,40 mg/mL.⁷⁶ A administração intranasal desta dosagem de Nestorona em murganhos do sexo masculino, originou níveis de Nestorona no cérebro duas vezes superiores aos obtidos após administração intraperitoneal de uma dose equivalente de fármaco, quando quantificado uma hora após as administrações. A administração intranasal da mesma dosagem de Nestorona, 1, 6 e 24 horas após OTACM em murganhos do sexo masculino originou uma redução no volume da lesão cerebral causada pela isquemia e melhorias nos resultados funcionais. A formulação empregue para veicular Nestorona utilizada nesse trabalho de investigação teve por base um oleogel, pelo que as emulsões nanométricas permanecem como uma alternativa não explorada para administração intranasal de Nestorona, que se espera poderem promover ainda mais a biodisponibilidade cerebral da Nestorona.

4.2. Avaliação da citotoxicidade *in vitro*

Com o objetivo de efetuar uma avaliação preliminar da toxicidade associada às formulações desenvolvidas, foram realizados ensaios *in vitro* num modelo de neurónios dopaminérgicos, a linha celular N27.

Numa fase inicial, foi avaliada a citotoxicidade da quantidade de pré-concentrado necessária para obter micro- e nanoemulsões que veiculem Nestorona no intervalo de dosagem alvo (0,06 mg/mL, 0,48 mg/mL e uma dosagem intermédia). Assim, o pré-concentrado da microemulsão foi diluído em meio de cultura às concentrações de 0,3%, 1,5% e 2,6%. O pré-concentrado das nanoemulsões foi também diluído em meio de cultura de forma a testar as seguintes concentrações: 0,27%, 1,21% e 2,14%. Para cada concentração, foram realizadas 6 replicados, num ensaio. O pré-concentrado da microemulsão não parece apresentar toxicidade nesta linha celular nas concentrações estimadas, uma vez que os valores de viabilidade celular rondam os 100% (Figura 1.12). Já o pré-concentrado da nanoemulsão parece estar associado a elevada toxicidade nas células N27 em todas as concentrações avaliadas. Contudo, é importante notar que as

concentrações avaliadas neste ensaio são as concentrações destinadas a entrar em contacto com a mucosa nasal e certamente não serão as concentrações que atingirão o cérebro, cuja toxicidade se pretende avaliar com este modelo neuronal *in vitro*, uma vez que não se espera uma biodisponibilidade tão elevada.

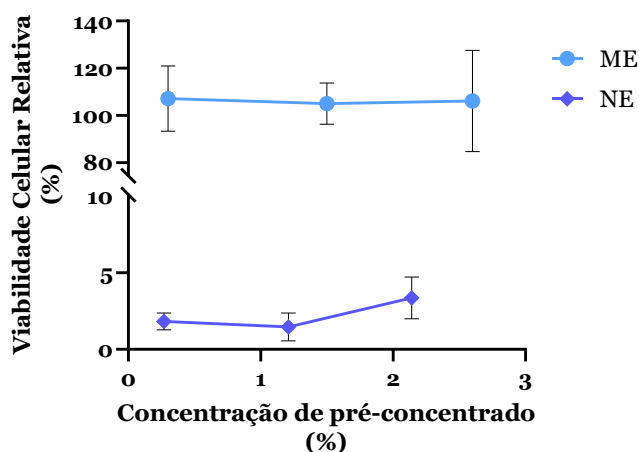


Figura 1.12 Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a diferentes concentrações de pré-concentrado.

O pré-concentrado relativo à Nanoemulsão (NE) foi diluído em meio de cultura a 0,27%, 1,21% e 2,14% e o pré-concentrado relativo à Microemulsão (ME) foi diluído em meio de cultura a 0,3%, 1,5% e 2,6%. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão.

Tendo em conta os resultados obtidos neste primeiro ensaio, os ensaios seguintes consistiram em avaliar, sem diluição em meio de cultura, as microemulsões mais promissoras, com a percentagem de pré-concentrado necessária para obter a maior dosagem de Nestorona estimada para demonstrar eficácia *in vivo* (0,48 mg/mL), 2,6%. Optou-se por testar as microemulsões com a maior percentagem de pré-concentrado, uma vez que, nenhuma das concentrações testadas no primeiro ensaio demonstrou citotoxicidade. Desta forma, foi avaliada a citotoxicidade de quatro microemulsões diferentes, preparadas através da diluição do pré-concentrado com e sem Nestorona incorporada em duas fases externas distintas: NaCl a 0,6% dissolvido em tampão fosfato (20 mM) a pH 7 e NaCl a 0,6% associado a BSA a 2% dissolvidos em tampão fosfato (20 mM) a pH 7. Apesar de a incorporação de BSA a 2% não ter originado microemulsões homogêneas, a toxicidade destas formulações foi estudada, de forma perceber se a utilização desta proteína na concentração inicialmente estudada está associada a toxicidade nas células N27. Foram testados 4 replicados, num ensaio, para as formulações sem Nestorona, e 4 replicados, em 2 ensaios independentes, para as formulações com Nestorona (Figura 1.13).

A incorporação de BSA na fase externa parece associada a uma ligeira diminuição da viabilidade celular, sendo mais expressiva após a combinação com Nestorona. Dada a

reduzida quantidade de testes independentes efetuados, a sua repetição é essencial para confirmar estes resultados. A futura corroboração destes resultados poderia implicar a redução da concentração final de BSA nas microemulsões de forma a reduzir a toxicidade que esta acrescenta à Nestorona, o que seria benéfico ao nível das características relativas ao diâmetro hidrodinâmico e homogeneidade das mesmas, como foi discutido no ponto 4.1.4.

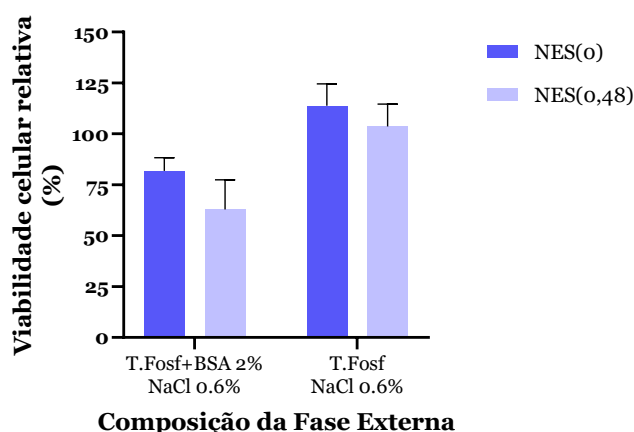


Figura 1.13 Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a quatro microemulsões distintas.

Metade das microemulsões tinha Nestorona incorporada no pré-concentrado (NES(o.48)) e outra metade não tinha fármaco (NES(o)), tendo sido avaliadas duas fases externas diferentes. Os resultados são apresentados como média + desvio padrão. BSA - albumina bovina sérica; NaCl - Cloreto de Sódio; T. Fosf - tampão fosfato.

Quanto às nanoemulsões, as formulações mais promissoras foram diluídas de forma a obter concentrações sucessivamente menores de pré-concentrado, com o intuito de traçar curvas concentração-resposta e determinar a partir de que concentração de pré-concentrado parece não existir citotoxicidade aguda neste modelo. O objetivo de traçar estas curvas concentração-resposta foi também fazer uma análise preliminar de uma possível toxicidade associada aos excipientes presentes na fase externa das nanoemulsões e da Nestorona. Deste modo, foi avaliada a citotoxicidade de quatro nanoemulsões diluídas em meio de cultura. As nanoemulsões foram preparadas diluindo, na proporção 2,14%, o pré-concentrado com e sem Nestorona incorporada (concentração de Nestorona na formulação final - 0,48 mg/mL), em duas fases externas distintas: NaCl a 0,6% dissolvido em tampão fosfato (20 mM) a pH 7, e NaCl a 0,6% associado a BSA a 2% dissolvidos em tampão fosfato (20 mM) a pH 7. Cada uma das emulsões foi posteriormente diluída em meio de cultura. Foram testados 4 replicados, num ensaio, para as formulações sem Nestorona, e 4 replicados, em 2 ensaios independentes, para as formulações com Nestorona. Os resultados obtidos são apresentados na figura 1.14.

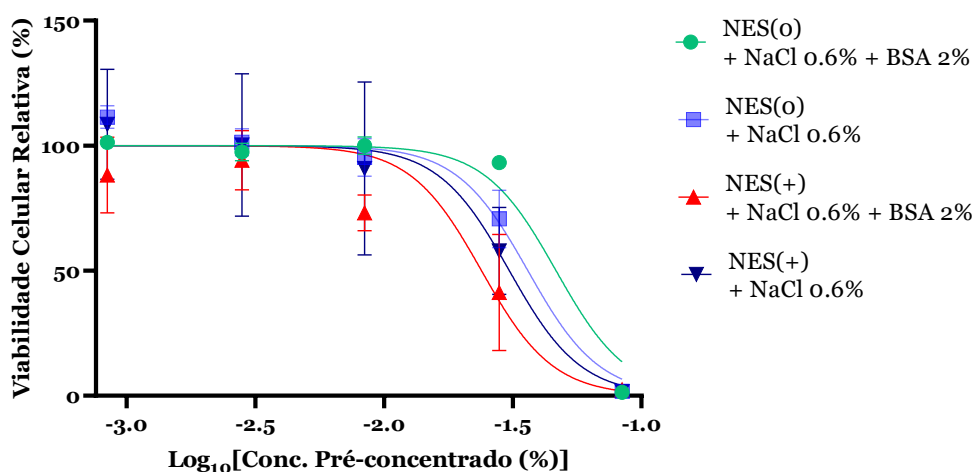


Figura 1.14 Curvas concentração-resposta da Viabilidade Celular Relativa das células N27 após exposição de 30 minutos a quatro nanoemulsões diluídas em meio de cultura.

Metade das nanoemulsões tinha Nestorona incorporada no pré-concentrado (NES(+)) e outra metade não tinha fármaco (NES(o)), tendo sido avaliadas duas fases externas diferentes. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão. BSA - albumina bovina sérica; NaCl - Cloreto de Sódio.

A conjugação de Nestorona com BSA parece estar associada a uma maior toxicidade neste modelo de células neuronais, tal como foi observado nas microemulsões. Este efeito poderá ser motivado por um acréscimo na percentagem de Nestorona que entra nas células, promovido pela sua associação à BSA. O aumento na toxicidade poderia indicar a necessidade de redução na concentração de BSA, de forma a tornar a formulação mais segura, contudo, é necessária a realização de mais replicados para confirmar estes resultados.

A confirmarem-se estes resultados, parece deixar de se observar uma redução na viabilidade celular neste modelo *in vitro* a uma concentração de pré-concentrado de cerca de 0,0084%. De acordo com as formulações desenvolvidas na série 5, esta concentração de pré-concentrado serve de veículo a cerca de 0,00018% de Nestorona, que corresponde a cerca de 1800 ng/g. O trabalho de investigação previamente mencionado, elaborado por Fréchou *et. al*, demonstrou que a concentração de Nestorona detetada no cérebro de murganhos do sexo masculino, duas horas após a última de três administrações intranasais de uma dosagem de Nestorona de 0,08 mg/mL (1, 2 e 24 horas após OTAMC), e que demonstrou eficácia, é de cerca de 6,18 ng/g.⁷⁶ Este valor é bastante inferior à concentração de Nestorona obtida na percentagem de pré-concentrado que deixou de demonstrar toxicidade neste modelo. Assumindo que este modelo *in vitro* reproduz a toxicidade observada *in vivo*, e que a biodisponibilidade desta formulação seria semelhante à observada pelo oleogel usado no trabalho de Fréchou *et. al*, esta formulação poderia ser segura na quantidade de pré-

concentrado que atinge o cérebro. É ainda importante destacar que não existe evidência confirmada de que os nanosistemas cheguem intactos ao cérebro, existindo autores que sugerem que fiquem retidos no bulbo olfativo, o que poderia reduzir ainda mais a concentração de pré-concentrado que efetivamente atinge o cérebro e respectiva toxicidade.⁴² Os resultados obtidos no presente trabalho de investigação são bastantes preliminares e carecem de muitos mais estudos para confirmar estas hipóteses. Contudo, as nanoemulsões desenvolvidas neste projeto de investigação permanecem como uma estratégia promissora para o transporte de Nestorona por via intranasal.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

O presente trabalho de investigação teve como objetivo o desenvolvimento de emulsões O/A nanométricas para administração intranasal de Nestorona, um esteroide neuroativo de elevada potência que demonstrou propriedades neuroprotetoras após indução de isquemia em modelos *in vivo*.

As emulsões desenvolvidas tiveram por base uma microemulsão e uma nanoemulsão previamente otimizadas no grupo de investigação, tendo sido adaptadas para a incorporação de Nestorona na dosagem que se estimou ser adequada à administração da maior dose de fármaco que havia demonstrado efeito neuroprotetor em AVC, 80 µg/kg, por via intraperitoneal.

Foram preparadas diversas formulações, onde se variou a composição e proporção da fase externa e se manteve a composição dos pré-concentrados anteriormente otimizados. Foram selecionadas 6 microemulsões e 6 nanoemulsões para servirem de veículo à Nestorona, com valores de osmolalidade dentro do desejado, variáveis na composição e pH da fase externa.

Após adição da Nestorona, todas as formulações apresentaram diâmetros hidrodinâmicos dentro das propriedades-alvo estabelecidas (entre 100 e 200 nm, para as nanoemulsões, e entre 20 e 40 nm, para as microemulsões), benéficos para o transporte de moléculas por via intranasal, nomeadamente, através dos neurónios olfativos.⁵² Relativamente aos valores de PDI, que dão indicação acerca da estabilidade da emulsão e homogeneidade do tamanho das gotículas, a maioria das nanoemulsões apresentou valores muito baixos de PDI ($PDI \leq 0,1$), contudo, apenas as microemulsões sem BSA e com uma concentração de BSA de 0,1% a pH 7 apresentaram valores de PDI indicativos de homogeneidade ($PDI \leq 0,2$). Apesar de a osmolalidade das formulações não ter sido confirmada após a incorporação de Nestorona, considera-se que a presença de uma concentração tão baixa deste fármaco não estaria associada a incrementos significativos nos valores da osmolaridade que tornassem a formulação incompatível à administração intranasal.

Globalmente, foram obtidas nano- e microemulsões promissoras incorporando a dosagem de fármaco desejada e com as características ambicionadas. Contudo, futuramente, podem ainda ser testadas alternativas que permitam contrariar uma das principais desvantagens da administração intranasal, a *clearance mucociliar*. Este objetivo poderá ser obtido através da adição de outros agentes mucoadesivos que

aumentem o tempo de retenção na mucosa nasal, ou de agentes que contribuam para gerar emulsões com carga positiva, promovendo a formação de pontes eletrostáticas com a membrana nasal carregada negativamente, facilitando a adesão e o transporte.⁴²

Este trabalho teve também como objetivo fazer uma avaliação inicial da toxicidade neuronal associada às formulações desenvolvidas, através de modelos *in vitro* de células neuronais N27. Os resultados obtidos indicam que as microemulsões não estão associadas a diminuições expressivas na viabilidade celular destas células, no entanto, as nanoemulsões levantaram mais questões ao nível da segurança neste modelo. Dada a reduzida quantidade de replicados, é essencial a repetição destes testes no futuro, de forma a confirmar estes resultados. Futuramente, é também preponderante avaliar a toxicidade na mucosa intranasal associada a estas formulações, em modelos *ex vivo*, antes de prosseguir para estudos mais complexos.

O trabalho desenvolvido por Fréchou *et. al*, tornado público após a conclusão da parte experimental deste trabalho de investigação, veio confirmar o potencial até então não explorado, proposto pelo nosso trabalho, do transporte de Nestorona por via intranasal, de forma a promover o seu rápido direcionamento ao cérebro e controlar os danos neuronais decorrentes de um AVC. Futuramente, será interessante perceber a mais-valia associada aos sistemas nanométricos, desenvolvidos neste trabalho, no transporte intranasal de Nestorona e eficácia da mesma, em modelos *in vivo*.

6. Bibliografia

- 1 WHO MONICA Project Principal Investigators. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; **41**: 105–14.
- 2 Dia Mundial do AVC – SNS. <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/10/28/dia-mundial-do-avc-3/> (accessed Oct 9, 2021).
- 3 Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention A Systematic Review. *JAMA* 2015; **113**. DOI:10.1001/jama.2015.3058.
- 4 Leng T, Xiong Z-G. Treatment for ischemic stroke: From thrombolysis to thrombectomy and remaining challenges. *Brain Circ* 2019; **5**: 8.
- 5 Majid A. Neuroprotection in Stroke: Past, Present, and Future. *ISRN Neurol* 2014; **2014**: 1–17.
- 6 Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 7609 2020; **21**: 7609.
- 7 Savitz SI, Baron J-C, Yenari MA, Sanossian N, Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke* 2017; **48**: 3413–9.
- 8 Likely increase in the risk of death or disability from stroke during the COVID-19 pandemic - European Stroke Organisation. <https://eso-stroke.org/likely-increase-in-the-risk-of-death-or-disability-from-stroke-during-the-covid-19-pandemic/> (accessed Oct 9, 2021).
- 9 Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992; **339**: 533–6.
- 10 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, *et al*. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**: 2982–3021.
- 11 Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke* 2020. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.029606.
- 12 DGS. Doenças Cerebro-Cardiovasculares em Números - 2015. 2015.
- 13 Via Verde do Acidente Vascular Cerebral no Adulto – Normas de Orientação Clínica. <https://nocs.pt/via-verde-do-acidente-vascular-cerebral-no-adulto/> (accessed Oct 9, 2021).
- 14 Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**: 1723–31.
- 15 JM W, V M, E B, GJ del Z. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database Syst Rev* 2014; **2014**. DOI:10.1002/14651858.CD000213.PUB3.
- 16 Saver JL. Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke. *Stroke* 2007; **38**: 2279–83.
- 17 Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al*. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**: 1929–35.
- 18 Moussaddy A, Demchuk AM, Hill MD. Thrombolytic therapies for ischemic

- stroke: Triumphs and future challenges. *Neuropharmacology*. 2018; **134**: 272–9.
- 19 Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol* 2011 77 2011; **7**: 400–9.
 - 20 Meretoja A, Tatlisumak T. Novel Thrombolytic Drugs. *CNS Drugs* 2008 228 2012; **22**: 619–29.
 - 21 AA R. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2017; **23**: 62–81.
 - 22 Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment With Tissue Plasminogen Activator and Inpatient Mortality Rates for Patients With Ischemic Stroke Treated in Community Hospitals. *Stroke* 2001; **32**: 1832–9.
 - 23 Goenka L, Uppugunduri Satyanarayana CR, S SK, George M. Neuroprotective agents in Acute Ischemic Stroke—A Reality Check. *Biomed Pharmacother* 2019; **109**: 2539–47.
 - 24 Liu A, Margail I, Zhang S, *et al*. Progesterone receptors: a key for neuroprotection in experimental stroke. *Endocrinology* 2012; **153**: 3747–57.
 - 25 Chamorro Á, Lo EH, Renú A, Leyen K van, Lyden PD. The future of neuroprotection in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 129–35.
 - 26 Minnerup J, Sutherland BA, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for Stroke: Current Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2012, Vol 13, Pages 11753-11772 2012; **13**: 11753–72.
 - 27 Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; **59**: 542–8.
 - 28 Guennoun R. Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 5271 2020; **21**: 5271.
 - 29 E L-E, H W-E. Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays Biochem* 2020; **64**: 591–606.
 - 30 Arbo BD, Bennetti F, Ribeiro MF. Astrocytes as a target for neuroprotection: Modulation by progesterone and dehydroepiandrosterone. *Prog Neurobiol* 2016; **144**: 27–47.
 - 31 Vahidinia Z, Karimian M, Joghataei MT. Neurosteroids and their receptors in ischemic stroke: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 2020; **160**: 105163.
 - 32 Jiang C, Cui K, Wang J, He Y. Microglia and cyclooxygenase-2: Possible therapeutic targets of progesterone for stroke. *Int Immunopharmacol* 2011; **11**: 1925–31.
 - 33 Ishrat T, Sayeed I, Atif F, Hua F, Stein DG. Progesterone and allopregnanolone attenuate blood–brain barrier dysfunction following permanent focal ischemia by regulating the expression of matrix metalloproteinases. *Exp Neurol* 2010; **226**: 183–90.
 - 34 Schumacher M, Sitruk-Ware R, De Nicola AF. Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. *Curr Opin Pharmacol* 2008; **8**: 740–6.
 - 35 Johann S, Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. *J Steroid Biochem*

- Mol Biol* 2013; **137**: 71–81.
- 36 Sitruk-Ware R, Bonsack B, Brinton R, *et al.* Progress in progestin-based therapies for neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; **122**: 38–65.
- 37 Tuazon JP, Sitruk-Ware R, Borlongan C V. Reprint of: Beyond contraception and hormone replacement therapy: Advancing Nestorone to a neuroprotective drug in the clinic. *Brain Res* 2019; **1719**: 285–7.
- 38 Tanaka M, Ogaeri T, Samsonov M, Sokabe M. Nestorone exerts long-term neuroprotective effects against transient focal cerebral ischemia in adult male rats. *Brain Res* 2019; **1719**: 288–96.
- 39 Froelich A, Osmalek T, Jadach B, Puri V, Michniak-Kohn B. Microemulsion-Based Media in Nose-to-Brain Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2021; **13**: 1–37.
- 40 Rhim T, Lee DY, Lee M. Drug Delivery Systems for the Treatment of Ischemic Stroke. *Pharm Res* 2013 3010 2013; **30**: 2429–44.
- 41 Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release* 2018; **270**: 89–100.
- 42 Costa C, Moreira JN, Amaral MH, Sousa Lobo JM, Silva AC. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. *J Control Release* 2019; **295**: 187–200.
- 43 Guennoun R, Fréchou M, Gaignard P, *et al.* Intranasal administration of progesterone: A potential efficient route of delivery for cerebroprotection after acute brain injuries. *Neuropharmacology* 2019; **145**: 283–91.
- 44 Long Y, Yang Q, Xiang Y, *et al.* Nose to brain drug delivery - A promising strategy for active components from herbal medicine for treating cerebral ischemia reperfusion. *Pharmacol Res* 2020; **159**: 104795.
- 45 Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric* 2013; **16 Suppl 1**: 69–78.
- 46 Fréchou M, Zhang S, Liere P, *et al.* Intranasal delivery of progesterone after transient ischemic stroke decreases mortality and provides neuroprotection. *Neuropharmacology* 2015; **97**: 394–403.
- 47 Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci* 2008 93 2008; **9**: 1–4.
- 48 Yu YP, Xu QQ, Zhang Q, Zhang WP, Zhang LH, Wei EQ. Intranasal recombinant human erythropoietin protects rats against focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2005; **387**: 5–10.
- 49 Segesterone acetate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14583> (accessed Oct 9, 2021).
- 50 Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, *et al.* Nanoemulsions for “Nose-to-Brain” Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2019; **11**. DOI:10.3390/PHARMACEUTICS11020084.
- 51 Bahadur S, Pardhi DM, Rautio J, Rosenholm JM, Pathak K. Intranasal Nanoemulsions for Direct Nose-to-Brain Delivery of Actives for CNS Disorders. *Pharm* 2020, Vol 12, Page 1230 2020; **12**: 1230.
- 52 Chatterjee B, Gorain B, Mohananaidu K, Sengupta P, Mandal UK, Choudhury H. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges. *Int J Pharm* 2019; **565**: 258–68.

- 53 Gadhavé D, Tupe S, Tagalpallewar A, Gorain B, Choudhury H, Kokare C. Nose-to-brain delivery of amisulpride-loaded lipid-based poloxamer-gellan gum nanoemulgel: In vitro and in vivo pharmacological studies. *Int J Pharm* 2021; **607**: 121050.
- 54 Aswathanarayan JB, Vittal RR. Nanoemulsions and Their Potential Applications in Food Industry. *Front Sustain Food Syst* 2019; **0**: 95.
- 55 Pires PC, Santos LT, Rodrigues M, Alves G, Santos AO. Intranasal fosphenytoin: The promise of phosphate esters in nose-to-brain delivery of poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2021; **592**: 120040.
- 56 Scherließ R. Nasal formulations for drug administration and characterization of nasal preparations in drug delivery. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0086> 2020; **11**: 183–91.
- 57 Marx D, Williams G, Birkhoff M. Intranasal Drug Administration – An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discov Dev - From Mol to Med* 2015; published online June 3. DOI:10.5772/59468.
- 58 Fernandes MC. Desenvolvimento de uma emulsão O/A de sinvastatina para administração intranasal. 2019; published online June 21. <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8912> (accessed Oct 10, 2021).
- 59 Abd-Elrasheed E, El-Helaly SN, EL-Ashmoony MM, Salah S. Brain Targeted Intranasal Zaleplon Nano-emulsion: In-Vitro Characterization and Assessment of Gamma Aminobutyric Acid Levels in Rabbits' Brain and Plasma at Low and High Doses. *Curr Drug Deliv* 2018; **15**: 898–906.
- 60 Gao L, Zhou W, Symmes B, Freed CR. Re-Cloning the N27 Dopamine Cell Line to Improve a Cell Culture Model of Parkinson's Disease. *PLoS One* 2016; **11**: e0160847.
- 61 Ekelund K, Östh K, Pählstorp C, Björk E, Ulvenlund S, Johansson F. Correlation Between Epithelial Toxicity and Surfactant Structure as Derived From the Effects of Polyethyleneoxide Surfactants on Caco-2 Cell Monolayers and Pig Nasal Mucosa. *J Pharm Sci* 2005; **94**: 730–44.
- 62 Perrot S, Dutertre-Catella H, Martin C, Rat P, Warnet J-M. Resazurin Metabolism Assay Is a New Sensitive Alternative Test in Isolated Pig Cornea. *Toxicol Sci* 2003; **72**: 122–9.
- 63 K P, H E, S R, H H. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. *Methods Mol Biol* 2017; **1601**: 1–17.
- 64 Falcone JA, Salameh TS, Yi X, *et al.* Intranasal Administration as a Route for Drug Delivery to the Brain: Evidence for a Unique Pathway for Albumin. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; **351**: 54.
- 65 Rangsansarid J, Fukada K. Factors affecting the stability of O/W emulsion in BSA solution: Stabilization by electrically neutral protein at high ionic strength. *J Colloid Interface Sci* 2007; **316**: 779–86.
- 66 Gharbavi M, Danafar H, Sharafi A. Microemulsion and bovine serum albumin nanoparticles as a novel hybrid nanocarrier system for efficient multifunctional drug delivery. *J Biomed Mater Res Part A* 2020; **108**: 1688–702.
- 67 Katona G, Balogh GT, Dargó G, *et al.* Development of Meloxicam-Human Serum Albumin Nanoparticles for Nose-to-Brain Delivery via Application of a Quality by Design Approach. *Pharm* 2020, Vol 12, Page 97 2020; **12**: 97.

- 68 Osborne DW, Musakhanian J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®—Neat or Diluted Mixtures. *AAPS PharmSciTech* 2018 198 2018; **19**: 3512–33.
- 69 Pires PC, Peixoto D, Teixeira I, Rodrigues M, Alves G, Santos AO. Nanoemulsions and thermosensitive nanoemulgels of phenytoin and fosphenytoin for intranasal administration: Formulation development and in vitro characterization. *Eur J Pharm Sci* 2020; **141**: 105099.
- 70 Yohannes G, Wiedmer SK, Elomaa M, Jussila M, Aseyev V, Riekkola ML. Thermal aggregation of bovine serum albumin studied by asymmetrical flow field-flow fractionation. *Anal Chim Acta* 2010; **675**: 191–8.
- 71 Franco P, Marco I De. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers (Basel)* 2020; **12**. DOI:10.3390/POLYM12051114.
- 72 Kurakula M, Rao GSNK. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020; **60**. DOI:10.1016/J.JDDST.2020.102046.
- 73 Karasulu E, Yavaşoğlu A, Evrenşanal Z, Uyanıkgil Y, Karasulu HY. Permeation Studies and Histological Examination of Sheep Nasal Mucosa Following Administration of Different Nasal Formulations with or without Absorption Enhancers. <http://dx.doi.org/101080/10717540802006377> 2008; **15**: 219–25.
- 74 Kumar N, Mandal A. Experimental Investigation of PEG 6000/Tween 40/SiO₂ NPs Stabilized Nanoemulsion Properties: A Versatile Oil Recovery Approach. *J Mol Liq* 2020; **319**: 114087.
- 75 Raghuwanshi VS, Yu B, Browne C, Garnier G. Reversible pH Responsive Bovine Serum Albumin Hydrogel Sponge Nanolayer. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; **0**: 573.
- 76 Fréchou M, Zhu X, Kumar N, *et al.* Sex differences in the cerebroprotection by Nestorone intranasal delivery following stroke in mice. *Neuropharmacology* 2021; **198**: 108760.

Capítulo 2 - Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A farmácia hospitalar é uma área de especialidade reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), que engloba todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, em contexto hospitalar.¹

As atividades de farmácia hospitalar são um conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, no departamento especificamente destinado a esse efeito, designado Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH). Neste serviço é assegurada a terapêutica medicamentosa aos doentes, bem como, a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e produtos de saúde, integrando equipas multidisciplinares de cuidados de saúde.^{2,3}

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu nos SFH dos Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), entre 1 de Março e 16 de Abril de 2021, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca, diretora dos SFH. Ao longo deste estágio pude compreender de forma mais aprofundada a realidade desta área de atuação dos farmacêuticos e perceber a organização e gestão de cada um dos quatro setores dos SFH do CHUCB: Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório, Setor de Aquisição e Logística e Setor de Farmacotecnia.

Para além de prestar cuidados de saúde com eficiência e qualidade à população da sua área de afluência, o CHUCB, como Hospital Nuclear da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, tem também como missão desenvolver um ensino de excelência.⁴ No CHUCB estão integrados o Hospital Pêro da Covilhã, local onde se efetuou o meu estágio curricular, localizado na Alameda Pêro da Covilhã, na Covilhã, e o Hospital do Fundão, localizado na Avenida Adolfo Portela, no Fundão. Os SFH do CHUCB estão localizados no piso da entrada principal do hospital (piso 0), facilmente acessíveis pelo interior e exterior do hospital. O CHUCB está acreditado pela *Joint Comission International* (JCI), sendo os SFH adicionalmente certificados pela norma NP EN ISO 9001/2015.⁵

2. Recursos Humanos

A equipa dos SFH do CHUCB é constituída por onze farmacêuticos (incluindo a diretora-técnica), sete Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sete Assistentes Operacionais (AO) e uma assistente técnica. Os membros da equipa encontram-se distribuídos por setores, contudo, esta distribuição é modificada periodicamente.

3. Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos

Ao Setor de Aquisição e Logística (SAL) está encarregue a responsabilidade da seleção, aquisição, receção e armazenamento de medicamentos e de gerir os seus regimes de distribuição, com exceção da distribuição em dose unitária e em regime de ambulatório, bem como, da distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais.

3.1 Seleção e Aquisição

Dada a enorme variedade de fármacos, nas mais diversas apresentações, atualmente disponíveis no mercado, a seleção e aquisição de medicamentos de forma eficiente assume um papel preponderante em qualquer entidade prestadora de cuidados de saúde. Os farmacêuticos hospitalares devem ser os responsáveis por assegurar aos doentes os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos de melhor qualidade e aos mais baixos custos.²

Os processos de seleção e aquisição de medicamentos estão a cargo do farmacêutico afeto ao SAL, em coordenação com os assistentes técnicos do Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), da qual faz parte o farmacêutico afeto ao SAL, está encarregue de selecionar todos os medicamentos e outros produtos farmacêuticos passíveis de utilização no CHUCB, bem como definir as respetivas condições de utilização. Todos os medicamentos ou produtos de saúde selecionados são agrupados no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, atualizado anualmente, e disponível na intranet do CHUCB. A seleção deve sempre ter em conta os medicamentos que constam no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), as necessidades terapêuticas do hospital e critérios fármaco-económicos.² As necessidades de introdução ou exclusão de medicamentos ou outros produtos de saúde no hospital são identificadas pelos vários profissionais de saúde afetos ao CHUCB, médicos, farmacêuticos e enfermeiros (apenas para material de penso), que devem sinalizá-las à CFT, mediante preenchimento de um impresso interno próprio. A CFT deve depois

avaliar a viabilidade da proposta de introdução ou exclusão da terapêutica no Guia Farmacoterapêutico e, em caso de aprovação, emitir um parecer, onde fundamenta a decisão de inclusão ou exclusão de uma determinada terapêutica. A decisão deve, posteriormente, ser comunicada a todos os profissionais de saúde do hospital, através de uma circular informativa.

Para dar início ao processo de aquisição de medicamentos e produtos de saúde, o farmacêutico afeto ao SAL, analisa diariamente a lista de medicamento abaixo do ponto de encomenda, que é gerada automaticamente na aplicação informática utilizada no CHUCB, Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) da Glintt®. Esta lista é gerada com base nos stocks mínimos definidos, nas existências em armazém e no período de tempo previsto entre o pedido de encomenda e a respetiva entrega nos SFH. A definição e atualização dos pontos de encomenda e stocks mínimos e elaboração de estimativas de consumo são também da responsabilidade do farmacêutico do SAL. Ao analisar esta lista, o farmacêutico tem em conta os consumos diários e mensais de cada terapêutica, para que possa, posteriormente, emitir o respetivo pedido de compra, através da aplicação informática. O pedido de compra é automaticamente enviado ao SLH, que após a sua avaliação, emite a nota de encomenda, que será enviada ao fornecedor, e monitoriza a entrega na data pretendida.⁶

Ainda no processo de aquisição, o farmacêutico deve sempre ter em conta os diferentes procedimentos administrativos para adquirir medicamentos. Esta pode ser realizada de forma centralizada, mediante contratos públicos de aprovisionamento, passíveis de consulta no catálogo online dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). O SPMS é responsável por celebrar os referidos contratos, tendo em conta o princípio de centralização, otimização e racionalização dos bens obtidos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS).⁷

Periodicamente, o SLH elabora concursos públicos hospitalares, acessíveis a todos os fornecedores que possuem parceria com o SPMS para os medicamentos a concurso, de forma a obter preços de compra mais favoráveis para o hospital, através do estabelecimento de parcerias. Quando o medicamento ou produto de saúde que o hospital pretende não se encontra no catálogo do SPMS, a aquisição é feita através de negociação direta com laboratórios que fornecem o medicamento em questão. Sempre que se verifique a necessidade de aquisição de medicamentos ou produtos de saúde de forma urgente, o farmacêutico pode efetuar requisições às farmácias comunitárias

próximas ou aos distribuidores locais, bem como, elaborar empréstimos a outros hospitais.

Excecionalmente, pode ser necessária a aquisição de medicamentos que ainda não possuam Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, mas que possuam provas preliminares de benefício clínico para determinadas indicações clínicas, ou cujo processo de avaliação prévia hospitalar para uma determinada indicação terapêutica ainda não esteja concluído (indicações terapêuticas não constantes no FNM).^{8,9} Nestes casos, tem de ser comprovada a inexistência de alternativas terapêuticas e o risco imediato de vida ou de sofrer complicações do doente, para que possa ser concedida uma Autorização de Utilização Excecional (AUE). Esta autorização só pode ser concedida pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), após avaliação e autorização caso a caso por parte da CFT e do Conselho de Administração do Hospital, e submissão do pedido no Portal SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde). Caso o INFARMED conceda a AUE, esta só é válida para o medicamento para o qual esta foi pedida e deve ser reintroduzida no portal anualmente, apenas se ainda se verificar que existe necessidade da sua utilização após esse período. Assim que o INFARMED comunique a concessão de AUE para um determinado medicamento, o farmacêutico pode tomar diligências para que sejam contactados fornecedores e proceder à inserção dos dados na ficha do produto no SGICM, caso seja necessário.

Durante a minha passagem por este setor pude acompanhar o farmacêutico afeto ao SAL em todas as tarefas inerentes ao processo de seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. Colaborei ainda na elaboração de documentos que permitiam comparar, para determinados medicamentos, quais as indicações terapêuticas constantes no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e quais estavam atualmente financiadas, de forma a auxiliar a CFT na avaliação das situações clínicas que poderiam ser sujeitas a um pedido de AUE ao INFARMED.

3.2. Receção e Conferência

A receção e conferência dos medicamentos e outros produtos de saúde requisitados é, primeiramente, efetuada pelos SLH, em local independente, mas próximo aos SFH, que possui acesso direto ao exterior. O SLH faz uma conferência administrativa prévia, para verificar se a quantidade de produto rececionado e o preço correspondem ao que vem descrito na nota de encomenda, regista a entrada dos mesmos no sistema informático e emite a guia de receção da mercadoria associada.

Os medicamentos são, de seguida, transportados para uma zona dos SFH reservada à receção de encomendas, com acesso direto ao exterior e fácil acesso ao armazém dos medicamentos. Nesta zona deve constar uma área de receção dos volumes, uma bancada metálica para a conferência da medicação, um frigorífico para conservar os medicamentos termolábeis até à sua conferência e uma estante destinada aos medicamentos citotóxicos sinalizada com fita vermelha e branca.^{2,10} A medicação rececionada fica conservada neste local até ao momento da nova conferência, geralmente durante a tarde, exceto quando é necessário rececionar medicamentos urgentes.¹⁰

A conferência realizada dentro dos SFH é efetuada por um TSDT e por um assistente técnico do SLH, de forma quantitativa e qualitativa. O assistente técnico deve dirigir-se à área de conferência dos SF, fazendo-se acompanhar da respetiva guia de receção e de um duplicado da mesma, para que ambos os técnicos possam verificar se o produto e a quantidade estão de acordo com o que foi encomendado, aferir se os prazos de validade e lotes correspondem ao que vem descrito na referida guia e examinar a integridade e condições de higiene dos artigos rececionados.¹⁰ O TSDT deve ainda esclarecer com o farmacêutico afeto ao SAL todas as dúvidas ou não conformidades detetadas e recusar as embalagens danificadas ou todos os artigos que não respeitem as condições especiais de conservação durante o transporte, como medicamentos termolábeis. O TSDT deve ainda reportar ao farmacêutico sempre que identifique artigos com prazo de validade inferior a seis meses, para que possa ser estudada a viabilidade do consumo dos mesmos ou a possibilidade de o laboratório se responsabilizar face à sua não utilização, antes de serem rececionados.

Para os medicamentos hemoderivados e matérias-primas, o processo de receção envolve ainda averiguar se estes se fazem acompanhar do respetivo boletim de análises e do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) (apenas para os medicamentos hemoderivados), para que possam ser arquivados nos SFH.¹⁰

No fim da receção, o TSDT deve assinar e datar as duas guias de receção correspondentes a cada medicação recebida, uma cópia fica arquivada nos SFH e outra nos SLH, e ainda preencher um documento de apreciação do desempenho do fornecedor.

A receção de medicamentos citotóxicos requer um cuidado especial e, por esse motivo, devem ser rececionados de forma segregada dos restantes medicamentos e a integridade do seu acondicionamento secundário deve ser verificada de modo a assegurar que não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte. Todos os

profissionais que manuseiem estes medicamentos no ato de receção devem utilizar luvas e estar ocorrentes da localização exata e do modo de uso do kit de derrames de citotóxicos da área de receção dos SFH.¹⁰

Todas as não conformidades identificadas durante a receção devem ser devidamente registadas, pois a monitorização do número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, constitui um indicador de qualidade. Após a finalização da conferência, um AO deve proceder ao armazenamento dos produtos que não necessitem de ser rotulados pelos SFH, no armazém central da farmácia, seguindo as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar.¹⁰

Antes de se iniciar o processo de armazenamento, o TSDT deve verificar se os medicamentos destinados ao sistema de distribuição em dose unitária, possuem toda a informação necessária em rótulos individualizados, com designação do princípio ativo, dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade.¹⁰ Caso contrário, deve proceder-se a uma etapa de rotulagem, que consiste na aplicação de um rótulo autocolante a cada unidade medicamentosa, onde devem constar todos os elementos previamente referidos. Para os medicamentos que, apesar de não possuírem um rótulo em cada unidade, sejam dispensados em grandes quantidades pelo Setor de Ambulatório, e que por isso permaneçam no seu acondicionamento secundário, ou que sejam passíveis de reembalagem pelo *Fast Dispensing System* (FDS), podem ser excluídos desta etapa.¹¹

3.3. Armazenamento

O armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos nos SFH é feito de acordo com as normas referidas no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, assegurando as condições adequadas de temperatura (inferior a 25 °C, garantindo o cumprimento do intervalo 2-8 °C para os termolábeis), iluminação (proteção da luz solar direta) e humidade (inferior a 60%), para que a integridade e estabilidade dos medicamentos seja garantida.² Para assegurar que estes parâmetros se encontram dentro dos valores aceitáveis, existem sensores de temperatura e humidade em todos os armazéns e câmaras frigoríficas, que permitem a deteção rápida de alterações fora dos valores predefinidos.

Todos os produtos devem ser armazenados de forma a garantir a rotatividade de stock, através do seguimento do princípio FEFO, "*First Expired-First Out*", cujo propósito é possibilitar a saída em primeiro lugar dos produtos que possuem um prazo de validade mais curto. Assim, os medicamentos devem estar organizados de forma que os que expirem mais cedo tenham melhor acessibilidade.

Os SFH do CHUCB encontram-se divididos em vários armazéns, identificados numericamente e onde estão dispostos a medicação e os mais diversos produtos de saúde, de forma a providenciar aos profissionais um acesso eficiente a estes produtos. Os diversos armazéns dos SFH do CHUCB serão, em seguida, enumerados e descritos. Tal como o nome indica, o armazém central (armazém 10), é o principal armazém dos SFH, pois é onde fica armazenada a maioria dos medicamentos e produtos farmacêuticos rececionados nos SFH. É a partir deste armazém que são efetuadas as reposições de stock dos armazéns periféricos dos SFH e desenvolvidos alguns regimes de distribuição para os Serviços Clínicos (SC). Para facilitar a organização de uma variedade tão grande de produtos, este encontra-se dividido em diferentes espaços físicos: uma sala principal, uma sala de desinfetantes e antissépticos, um armazém de produtos inflamáveis, duas salas destinadas a injetáveis de grande volume e duas câmaras frigoríficas destinada a medicamentos termolábeis. A sala principal do armazém 10 está equipada com um armário de prateleiras deslizantes, onde está armazenada medicação de uso geral e outra medicação e produtos de saúde subdividida por grupos mais específicos (material de penso, antibióticos, colírios, anestésicos, tuberculostáticos, hemoderivados, leites para pediatria, etc), sempre disposta por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), por forma farmacêutica e por dosagem. Nesta sala existem ainda prateleiras fixas de suporte, para armazenar produtos cuja quantidade adquirida não permita a sua arrumação integral no armário deslizante e prateleiras para nutrição parentérica e entérica. Os medicamentos citotóxicos são também armazenados na sala principal, contudo encontram-se segregados dos restantes medicamentos, numa prateleira sinalizada com fita de cor vermelha e branca, perto do kit de contenção de derrames de citotóxicos. Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) são igualmente armazenados na sala principal, segregados da restante medicação, num cofre de dupla fechadura, por exigirem um controlo mais rigoroso. Com intuito de facilitar a preparação dos pedidos de medicação, economizando tempo e esforço, os medicamentos que apresentam maior rotatividade encontram-se num conjunto de gavetas mais acessível, já sem a embalagem secundária. A sala principal, possui ainda a consola central do sistema *Pyxis*TM.

O armazém de produtos inflamáveis encontra-se individualizado do restante armazém e possui algumas particularidades, como a presença de detetores de fumo, sistema de ventilação, chuveiro de teto acionado por alarme, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, porta corta-fogo com fecho automático e a abrir para fora, chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para uma bacia coletora não ligada ao esgoto e extintor no exterior do armazém.¹ Fazem ainda parte do armazém 10 as

matérias-primas usadas na preparação de medicamentos manipulados não-estéreis, embora estejam armazenadas no laboratório de manipulados.

A partir do armazém central dos SF, são distribuídos os medicamentos para os seguintes armazéns periféricos: armazém 11, o armazém da farmácia satélite do Hospital do Fundão; armazém 12, o armazém do Setor de distribuição por dose unitária; armazém 13, o armazém do Setor da Farmacotecnia; os armazéns 14, 15, 16 e 17, que correspondem aos sistemas Pyxis, que permitem uma distribuição semiautomática para a Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados (UCAD), Urgência Geral, Urgência Pediátrica e Bloco Operatório; o armazém 18, o armazém quarentena; o armazém 20, o armazém do Setor de Ambulatório e o armazém 181, onde se encontram os medicamentos autorizados para abate.

Em todos os armazéns, a organização da medicação dá-se por ordem alfabética de DCI, forma farmacêutica e dose, recorrendo-se sempre a ferramentas de gestão de risco do medicamento, que serão abordadas, posteriormente.

3.3.1. Controlo de Stocks e Prazos de Validade

Para que seja assegurada uma boa gestão e controlo de stocks, deve ser realizada, de forma regular e com periodicidade definida, uma auditoria aos stocks dos vários armazéns dos SFH. O cruzamento entre os dados recolhidos e os dados fornecidos na aplicação informática, permite a deteção e correção de não conformidades.¹²

Deste modo, os SFH definiram em procedimento interno uma calendarização semanal da contagem dos stocks nos diversos armazéns, em dias específicos e de forma repartida. No armazém 10, as auditorias internas são realizadas por um TSĐT ou AO, 3 vezes por semana, de forma a repartir por vários dias a contagem da grande quantidade de medicação e de outros produtos de saúde ali armazenados. No armazém 12, a contagem é também repartida por vários dias ao longo do mês, tendo em conta a classificação ABC. As contagens nos armazéns 13, 20 e 11 são efetuadas semanalmente, em dias pré-definidos. A contagem do stock de MEP presente nos armazéns 10 e 20 é efetuada à parte do restante stock destes armazéns, todas as sextas-feiras, por um farmacêutico afeto ao Setor de Ambulatório em conjunto com a assistente técnica dos SFH.¹²

Além de detetar e corrigir irregularidades, os diversos intervenientes responsáveis pela contagem de stocks, devem também registar o número de regularizações realizadas, pois a sua monitorização constitui um indicador de qualidade em cada um dos setores dos SFH que possui stock de medicamentos.

Para evitar o desperdício de medicação por estar fora da validade, mensalmente, é gerada uma lista onde constam todos os produtos com validade a expirar dentro de 4 meses, na qual se registam as existências desses produtos em todos os armazéns dos SFH. Com o objetivo de escoar, com a maior brevidade possível, os produtos constantes nesta lista, estes devem ser identificados com um autocolante de “validade reduzida”. Esta lista é, posteriormente, analisada pelo farmacêutico afeto ao SAL, para que este tome as medidas necessárias para escoar os produtos cujo consumo até ao *terminus* da validade seja improvável, nomeadamente, através da devolução, pedido de crédito ou troca por medicação com maior validade ao fornecedor, ou através da cedência da medicação em questão a outros hospitais que assegurem o seu consumo.¹²

No final de cada mês, todos os produtos cujo prazo de validade tenha expirado, são transferidos para o armazém quarentena (armazém 18) até que seja oficializada a sua devolução ao fornecedor ou até que seja autorizado o seu abate. Até ao dia 10 de cada mês, o farmacêutico afeto ao SAL elabora uma listagem de medicamentos a propor para abate, para que seja avaliada pelo Conselho de Administração. Caso o abate seja autorizado, os medicamentos são transferidos para o armazém 181, e aí permanecem até que seja efetuado o abate efetivo na presença do farmacêutico afeto ao SAL, de um colaborador do SLH e de um agente das Finanças, em data previamente acordada.¹²

Com o intuito de avaliar a efetividade das medidas de controlo dos prazos de validade o SAL possui como objetivo de qualidade a monitorização da taxa de abate de medicamentos e como indicadores de qualidade a monitorização, em valor, das intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado e a monitorização do número de artigos detetados em armazém, cuja validade termina dentro de quatro meses.

O controlo de stocks e de validade deve ser também efetuado nos SC para onde é distribuída medicação. Assim, trimestralmente, um AO afeto ao SAL efetua contagens de stock nos SC e, simultaneamente, verifica a validade de todos os medicamentos, com exceção dos MEP, cujo controlo é da total responsabilidade de farmacêuticos. Estas visitas permitem detetar e corrigir erros de stock, retirar medicamentos com prazo de validade expirado ou que apresentem indícios de má conservação, para que sejam abatidos, e verificar se existem medicamentos perto do *terminus* da validade, para que possam ser transferidos para serviços cuja utilização antes de expirar a validade seja plausível.¹³

Os SC onde a reposição de stocks está a cargo dos SFH constituem também uma exceção, uma vez que, o controlo de validade deve ser efetuado mensalmente e

registado em impresso próprio e o controlo de stock e condições de armazenamento é efetuado em cada reposição.¹³

4. Distribuição de Medicamentos

A distribuição dos medicamentos para os diversos armazéns periféricos e SC do CHUCB, é efetuada a partir do armazém central. De acordo com as necessidades de cada setor e SC, são utilizados diversos sistemas de distribuição (sistema de distribuição tradicional, sistema de distribuição por reposição de stocks nivelados, sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) e distribuição a doentes em regime de ambulatório), que serão descritos em seguida.

4.1. Sistema de Distribuição Tradicional

O sistema de distribuição tradicional de medicamentos pressupõe a existência de um stock predefinido nos armários das enfermarias da maioria dos SC, para assegurar o fornecimento de medicamentos e outros produtos de saúde não distribuídos por DIDDU, reposição por níveis ou PYXIS, como material de penso, desinfetantes e antissépticos. Estes stocks são definidos, qualitativa e quantitativamente, conforme o perfil de consumo de cada serviço, por um farmacêutico, o enfermeiro-chefe e o diretor de cada SC. Nos dias de semana previamente acordados para cada SC, o enfermeiro-chefe ou legal substituto, pode realizar uma requisição eletrónica de reposição de stock, que é gerada a partir dos stocks definidos que foram registados na aplicação informática SGICM.¹¹

O armazém central recebe uma notificação do pedido de requisição, que é impresso e preparado pelo TSDT afeto ao SAL ou por um AO, sob a sua supervisão. Após a preparação da medicação, o TSDT confere se os medicamentos a enviar estão conforme o solicitado, e dá saída da medicação no sistema informático. Se o pedido de reposição de stock for efetuado antes das 14h, a medicação é entregue no próprio dia, no SC requerente, por um AO dos SFH. Se o pedido for efetuado após a hora mencionada, só será concretizado no dia seguinte, ou no próprio dia, se um AO do SC se comprometer a ir buscar a medicação aos SFH. Após a entrega da medicação requerida, o enfermeiro que a receciona, deve realizar a sua conferência para verificar se está em conformidade com o solicitado.¹¹

Este tipo de distribuição também é efetuado para repor stocks nos outros armazéns dos SFH, como no Setor de Ambulatório, sendo que os farmacêuticos responsáveis por cada setor são os responsáveis por efetuar o pedido e conferir a medicação rececionada.

4.2. Sistema de Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados

O Sistema de Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados está implementando com o objetivo de assegurar que o SC possui um stock de medicamentos rápida e facilmente acessível pelos enfermeiros. Este sistema é de extrema importância dado que, para a maioria dos SC, não seria viável praticar os tempos de espera que decorrem entre o pedido de requisição e a administração do medicamento. À semelhança do sistema de distribuição tradicional, nos SC onde há reposição de stocks nivelados de medicamentos, também se estabelece para cada SC um stock fixo de medicamentos e outros produtos de saúde, em termos de quantidade e de qualidade. Este stock é definido por um farmacêutico, pelo enfermeiro-chefe e pelo diretor do SC, conforme as necessidades identificadas para cada serviço. Este stock é controlado pelo pessoal de enfermagem, no entanto, as reposições são da responsabilidade dos SFH, de acordo com uma periodicidade definida pelos intervenientes envolvidos na definição dos stocks ou com os níveis de stock existentes em cada SC. Este tipo de distribuição pode ser dividido em dois subtipos, que serão descritos em seguida: Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis™ e Reposição de Níveis de Stocks por Carregamento e Troca de “Carros”.

4.2.1. Sistema de Distribuição Semiautomática através do Sistema Pyxis™

O sistema Pyxis™, é um sistema semiautomático de distribuição de medicamentos, comercializado pela Glintt®. Este sistema é constituído por armários de medicação informatizados, compostos por diversas gavetas que abrem automaticamente consoante as instruções dadas pelo operador no monitor acoplado ao sistema. Sempre que seja necessário administrar medicação ao doente, o enfermeiro responsável deve colocar a sua identificação e identificar o doente, para que tenha acesso à gaveta que contém a medicação.

No CHUCB este sistema de distribuição encontra-se instalado em quatro SC: Urgência Geral, Bloco Operatório, Urgência Pediátrica e UCAD. Todos estes sistemas estão conectados à consola central situada no armazém 10, que permite a monitorização do consumo de stocks dos medicamentos e a emissão da listagem para a reposição de stocks. Esta listagem é emitida pelo TSDT afeto ao SAL nos dias previamente definidos para reposição de stocks em cada Pyxis™ (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira para Urgência Geral, Urgência Pediátrica e UCAD, segunda-feira e quinta-feira para o Bloco Operatório) e nela constam todos os medicamentos ou produtos de saúde que atingiram o valor mínimo de stock. Nesta listagem surge também a quantidade máxima

que a gaveta do Pyxis™ deve conter para cada medicamento, a quantidade mínima estipulada, a quantidade atual existente na gaveta e a quantidade a repor.¹⁴ Com base nesta lista, o TSDT afeto ao SAL prepara a medicação em quantidade suficiente para que sejam atingidos os stocks máximos predefinidos. A medicação deve estar individualizada para facilitar a arrumação no Pyxis™ e a sua contagem.

Nos dias predeterminados, o TSDT desloca-se aos Pyxis™ para efetuar a reposição da medicação, que se inicia com a introdução do seu número mecanográfico e impressão digital. Em seguida, o TSDT seleciona os medicamentos a serem repostos e as gavetas vão abrindo pela mesma ordem de seleção dos medicamentos. O TSDT procede à contagem das existências para cada medicamento e confirma se estão de acordo com o valor que aparece no monitor do sistema. Se os valores forem coincidentes, o TSDT pode inserir no sistema o número de unidades de medicação que vai repor, se os valores não forem coincidentes, deve inserir o valor que efetivamente se encontra na gaveta. Durante a reposição, deve ainda ser assegurado que o prazo de validade mais curto está de acordo com o registo informático e que a medicação com o prazo de validade mais reduzida fica o mais acessível possível ao enfermeiro.¹⁴

Nestes sistemas semiautomáticos também estão armazenados MEP, no entanto, dada a sua especificidade, o processo de reposição é da responsabilidade dos farmacêuticos afetos ao Setor de Ambulatório.

Sempre que se justifique, o farmacêutico afeto ao SAL deve analisar as discrepâncias detetadas para que possa averiguar junto do enfermeiro-chefe do SC quais as possíveis causas, e intervir junto do diretor do SC e da diretora dos SFH, caso não consiga apurar as causas ou se estas forem inválidas.¹¹ Durante o período de estágio no SAL, pude colaborar na preparação da medicação para reposição do sistema e acompanhar o TSDT nas reposições de stock dos diversos SC. Esta experiência permitiu-me compreender as vantagens que este sistema oferece na gestão da medicação, nomeadamente, a minimização dos erros na seleção dos medicamentos a administrar por parte dos enfermeiros, diminuição do tempo gasto pelos enfermeiros na gestão de stocks e permitir um controlo mais efetivo dos prazos de validade.

4.2.2. Reposição de Níveis de Stocks por Carregamento e Troca de “Carros”

Para efetuar este tipo de distribuição, o CHUCB dispõe de carros de armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, distribuídos por vários SC, de modo a garantir um acesso rápido à medicação. Estes carros são compostos por várias gavetas,

onde a medicação é distribuída de forma individualizada, estando identificadas com o nome do medicamento lá depositado, um código de barras e o stock máximo permitido. Os SC que dispõem de carro são: Neonatologia, Viatura Médica de Emergência e Reanimação, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e Urgência Obstétrica. Alguns SC, como a UAVC e a UCI, possuem dois carros, para que no dia de reposição seja feita uma troca do carro que está no SC pelo carro que está nos SFH, recém carregado, de forma a garantir que nunca existe uma ausência temporária da medicação que está no carro, dado o cariz de urgência destes serviços. Os restantes SC possuem apenas um carro, que é repostado e devolvido ao SC no mesmo dia.

Quando o carro é rececionado nos SFH, o TSDT do SAL analisa o stock que o carro contém e regista a quantidade de cada medicamento num *Personal Digital Assistant* (PDA), após o aparelho efetuar a leitura ótica dos códigos de barras presentes em cada uma das gavetas do carro. O aparelho dá, posteriormente, indicação da quantidade de medicação que é necessária para atingir o stock máximo e, após o stock ser repostado por um TSDT ou por um AO sob a sua supervisão, efetua a imputação informática dos artigos carregados, ao respetivo SC. Assim, que o carro esteja preparado, é reencaminhado para o SC por um AO e trocado por outro, caso esteja assim estipulado.

4.3. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU trata-se de um sistema de distribuição diária de medicamentos em dose unitária, de forma individualizada e para um período de 24 horas.²

Este sistema apresenta diversas vantagens, tais como, permitir ao farmacêutico ter um conhecimento mais profundo do perfil farmacoterapêutico do doente, diminuir a ocorrência de interações medicamentosas, reduzir substancialmente a quantidade de medicamentos desperdiçados e reduzir a carga de trabalho que os enfermeiros teriam de dedicar à gestão dos medicamentos, fazendo com que dediquem mais tempo aos cuidados dos doentes.²

Nos SFH do CHUCB, este setor encontra-se dividido em dois espaços físicos: a sala de validação das prescrições médicas/requisições e a sala de preparação de medicamentos em dose unitária (sala de dose unitária), onde os TSDT são responsáveis pela distribuição dos medicamentos pelas gavetas/cassetes individuais e conferência da medicação preparada.

O processo de DIDDU inicia-se pela prescrição da medicação, maioritariamente, de forma informatizada (online), através da aplicação informática SGICM. Nesta prescrição devem constar a identificação do médico prescriptor e do doente, a data de prescrição, a designação do medicamento por DCI, dose, forma farmacêutica, via de administração, frequência e horário das tomas, bem como, outras informações relevantes, como alergias conhecidas ou diagnósticos que determinem a necessidade de ajustes posológicos (por exemplo: insuficiência renal ou hepática). Este sistema permite também que o farmacêutico tenha acesso às justificações que levam o médico a prescrever medicamentos de justificação obrigatória e receber alertas acerca das datas de final de tratamento com estes fármacos. A prescrição pode também ser feita em suporte de papel, num modelo uniformizado para todo o CHUCB, mas apenas nas exceções previstas por lei: falência do sistema informático ou inadaptação fundamentada do prescriptor, confirmada pela ordem dos médicos.¹⁵ Nestes casos, os duplicados das prescrições em papel são entregues nos SFH, e a informação é transcrita para o sistema informático por um farmacêutico. Em ambas as situações, o farmacêutico tem a responsabilidade de validar a prescrição.

A validação é uma parte crucial em todo o processo pois permite detetar possíveis duplicações, alergias e interações medicamentosas; ajustar doses, vias ou frequências de administração, tendo sempre em conta as informações fisiológicas do doente; assegurar o cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB e garantir que a prescrição de medicamentos de justificação obrigatória é acompanhada do preenchimento da respetiva justificação.¹⁶

Para apoiar o processo de validação, o farmacêutico tem acesso a informações úteis sobre o doente, tais como, valores referentes a parâmetros bioquímicos, que são essenciais para detetar situações de doentes que necessitem de ajustes posológicos na medicação, dados do processo clínico do doente, que permitem ter uma visão mais geral da causa de internamento e evolução clínica, e ainda, outras observações relevantes acerca do doente, como é exemplo, a utilização de Sonda Nasogástrica (SNG), uma vez que, poderá afetar a viabilidade de certos medicamentos destinados a serem administrados por via oral. Toda a informação acerca do doente tem de ser tida em conta de modo a ser atingido o principal objetivo, a minimização dos problemas relacionados com os medicamentos. No entanto, sempre que surge alguma dúvida ou que se detete algo que não esteja dentro da conformidade, deve ser esclarecido com o médico assistente do doente ou com o médico de apoio.

Ainda durante o processo de validação, o farmacêutico tem de verificar qual a medicação que não deve ser distribuída de forma diária para cada doente, como é o caso das apresentações que existem sob forma de multidose (xaropes, pomadas e sistemas pressurizados para inalação). Nestas situações, é enviada apenas uma unidade para o SC e de seguida é registado no sistema como medicamento distribuído de modo tradicional, ficando também registada a data de saída desse medicamento, para que só volte a ser enviado quando solicitado pelo SC em questão. Para os medicamentos que se destinam a ser administrados por perfusão, o farmacêutico tem também de calcular o número de ampolas necessárias para cumprir um período de 24 horas de perfusão, pois o sistema informático não faz esse ajuste automaticamente.

Após todo o processo de validação, é iniciada a preparação da medicação a distribuir pelos vários serviços de internamento. Os serviços de internamento abrangidos pelo sistema de DIDDU são: Cirurgia I e II, UCI, Medicina I e II, UCAD, Pneumologia, Especialidades Médicas (Neurologia e Cardiologia), Especialidades Cirúrgicas (Urologia, Reumatologia, Nefrologia, Oftalmologia e Estomatologia), Psiquiatria, Gastrenterologia, Ginecologia, Obstetrícia, Ortopedia, Pediatria e UAVC. Os SFH são ainda responsáveis por validar e preparar a medicação dos Serviços de Medicina Interna, Medicina Paliativa e Infeciologia do Hospital do Fundão.

Como já referi, é disponibilizada a cada doente a medicação necessária para um período de 24 horas, exceto à Sexta-feira e Sábado em que é preparada a medicação necessária para um período de 72 horas e 48 horas, respetivamente. A organização da distribuição para o período do fim de semana, varia de acordo com o SC, já que para alguns está estipulado que a distribuição seja feita à Sexta-feira e para outros que seja feita no Sábado.

Para que o processo de preparação de medicação de forma individualizada possa ser iniciado, é gerado um mapa de distribuição para cada SC, após a validação. Este mapa é enviado para os sistemas de distribuição semi-automáticos KARDEX e FDS e é também impresso por um TSDT para que no fim do processo possa ser feita a conferência da medicação.

A partir destes mapas é efetuada a distribuição da medicação pelas gavetas das cassetes, para cada doente de cada um dos SC já mencionados. Esta etapa é realizada por TSDT na sala de preparação de medicamentos em dose unitária (sala de dose unitária ou armazém 12), que está equipada com um frigorífico, gavetas com stock de medicamentos e o KARDEX.

Antes de ser efetuada a distribuição da medicação pelas cassetes, em cada gaveta é colocada a identificação do doente sob a forma de etiquetas, onde constam os seguintes dados: nome doente, número de processo, nome do SC, data da dispensa da medicação e número da cama (este número não deve ser usado como elemento de identificação, mas apenas como dado auxiliar, dadas as constantes alterações).¹ Nesta fase devem ser tomados alguns cuidados, de forma a minimizar a probabilidade de trocas na medicação, nomeadamente através da colocação da etiqueta “Nomes Idênticos”, quando existem, na mesma cassette, gavetas destinadas a dois ou mais doentes com nomes iguais, semelhantes ou invulgares.¹⁶

Cada gaveta encontra-se dividida em quatro compartimentos, sendo que o primeiro se refere à medicação da manhã, o segundo à medicação do almoço/tarde, o terceiro à medicação do jantar/noite e o quarto à medicação prescrita em SOS. A medicação é então distribuída e posicionada nas gavetas individualizadas de acordo com a frequência das tomas do doente em questão. Sempre que a medicação necessária apresente proporções superiores às das gavetas, é colocada em caixas de plástico devidamente identificadas com o nome de doente e SC correspondente, que são enviadas separadamente. Os medicamentos que necessitem de ser armazenados no frio, são apenas retirados no frigorífico no momento da entrega ao serviço, sendo transportados com um termoacumulador, de forma a garantir a manutenção da cadeia do frio, e entregues diretamente a um enfermeiro responsável do SC para que os coloque imediatamente no frigorífico.¹⁶

Para auxiliar neste processo, os SFH dispõem do sistema semiautomático de distribuição, o KARDEX. Este equipamento possui uma série de gavetas, onde estão colocados os medicamentos com maior rotatividade. Neste sistema, a distribuição pelas gavetas das cassetes é feita por medicamento, ou seja, primeiro o aparelho dá indicações quanto à localização da medicação dentro do aparelho e depois dá indicações, de forma sequencial, da quantidade de fármaco que é necessária para cada um dos doentes a quem o medicamento em questão está prescrito. No final do dia, o TSDT verifica o stock de medicação no aparelho e ajusta de acordo com as necessidades diárias. Apesar de este sistema apresentar um grande investimento a curto prazo, a longo prazo apresenta diversas vantagens, tais como, uma maior rapidez e segurança na preparação da medicação, um controlo mais eficaz dos stocks e uma redução de erros.²

Além do KARDEX, existe também o equipamento de reembalagem, FDS, que é utilizado exclusivamente para formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e

cápsulas) que não sejam termolábeis nem fotossensíveis. Neste aparelho a preparação é feita por doente e não por medicação e é onde está contida a medicação com menor rotação e/ou acondicionada em embalagens multidose.

Previamente ao envio das cassetes aos SC, toda a medicação deve ser conferida por um TSDT. Todas as não conformidades devem ser sinalizadas e descritas, pois um dos indicadores de qualidade deste setor tem como base apurar o número de gavetas com erros na distribuição da medicação do doente em questão, em função do número de gavetas conferidas em cada SC. Caso sejam efetuadas alterações após preparação da medicação (alterações na prescrição, mudanças de serviço e altas ou novos internamentos), o farmacêutico tem de validá-las. Se as alterações ocorrerem antes das 17h são preparadas pelo TSDT. Após essa hora, o farmacêutico de serviço fica responsável pela preparação e conferência da medicação.

Por fim, as cassetes são transportadas por um AO aos SC a que estão destinadas, nos horários estipulados para cada um deles, exceto aos fins-de-semana e feriados. Sempre que seja necessária medicação fora dos horários de entrega das cassetes, deve ser feito um pedido urgente aos SFH e, após o processo de validação já explicado, é iniciada a sua preparação por um TSDT ou por um Farmacêutico em quantidade suficiente até ao envio da próxima dose unitária. Os pedidos urgentes chegam aos SF, através da aplicação informática SGICM, em qualquer horário, mas apenas são entregues nos SC requisitantes por um AO dos SFH, num dos seguintes horários: 9h30, 12h30, 14h30 e 17h30. Quando o SC necessita da medicação fora destes horários de entrega, assim como nos fins-de-semana ou feriados, deve dar indicações a um AO do próprio serviço para que desloque aos SFH para receber o pedido.

Ao efetuar a entrega das cassetes pelos diversos SC, o AO recolhe as do dia anterior, para que, já na farmácia, se possa proceder à devolução da medicação que está contida nas gavetas e que não foi administrada aos doentes. As revertências da medicação podem ser motivadas por alterações na terapêutica prescrita já depois da entrega da dose unitária, alta clínica ou medicamentos prescritos em SOS. Em geral esta medicação pode ser novamente distribuída, no entanto, o TSDT responsável por conferir as devoluções deve verificar o prazo de validade, se as embalagens não estão violadas e se os medicamentos se encontram intactos. Caso a integridade da medicação devolvida esteja assegurada, esta é revertida informaticamente no perfil do doente, no fim do dia.

Ao longo do meu período de estágio no Setor da Dose Unitária pude observar, acompanhar e auxiliar em todas as atividades afetas a este setor. Uma das atividades

mais enriquecedoras foi poder presenciar a validação de inúmeras prescrições e verificar várias vezes a intervenção do farmacêutico na detecção de inconformidades e correção de erros. Esta experiência permitiu-me adquirir e consolidar conhecimento sobre esquemas terapêuticos e práticas clínicas habituais a nível hospitalar e ter uma maior perceção da importância e do enorme contributo do farmacêutico hospitalar na prevenção de erros de medicação. Fui também desafiada diversas vezes a detetar inconformidades nas prescrições, a verificar se os esquemas terapêuticos se ajustavam à função renal dos doentes, a detetar a presença de interações medicamentosas e a verificar se a antibioterapia prescrita se adequava ao doente em função dos resultados do antibiograma, tudo isto sempre sob supervisão dos farmacêuticos do Setor da Dose Unitária. Um dos casos com que tive oportunidade de contactar, envolvia um doente que apresentava uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) alterada, 14,7 ml/min/1,73 m², num regime terapêutico de Ceftriaxona, numa posologia de 2 gramas por dia, e de Azitromicina, numa posologia de 500 mg por dia. Tendo em conta a grave alteração na função renal, verifiquei se existia a necessidade de um ajuste de dose nesta situação. Após consultar o RCM de ambos os fármacos, constatei que ambos apenas necessitam de um ajuste nas doses a administrar para TFG's inferiores a 10 ml/min/1,73 m², pelo que não houve necessidade de alertar o médico prescritor.

Uma outra intervenção farmacêutica que presenciei, consistiu na detecção de uma não conformidade na justificação de utilização do Meropenem, um antibiótico de uso restrito. O médico prescritor, justificava a utilização deste fármaco com base na detecção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina no doente em questão. No entanto, após consulta bibliográfica, concluiu-se que este microrganismo não era sensível ao Meropenem. A situação foi apresentada ao médico prescritor, que concordou e procedeu a alterações na prescrição.

Os farmacêuticos do Setor da Dose Unitária têm também um contributo essencial no processo de administração de medicação por SNG. Este contributo traduz-se tanto no auxílio ao médico na prescrição de medicação para estes doentes, ao dar indicação de quais medicamentos podem ser administrados por esta via, tanto no auxílio ao enfermeiro ao dar recomendações sobre como manipular a medicação para que possa ser dada por SNG. Assim, todos os dias um farmacêutico imprime uma lista onde constam todos os doentes a ser alimentados por SNG, verifica se toda a medicação do esquema terapêutico em análise é passível de ser administrada por esta via e coloca indicações de como prepará-la, no campo de observações do SGICM. Este seguimento fez parte da minha rotina diária durante a minha passagem por este setor, e permitiu-me explorar muita informação sobre como administrar a medicação aos doentes que se

encontram nesta situação, ao consultar a bibliografia existente nos SFH, bem como, procurar alternativas terapêuticas para a medicação que não pode sofrer alterações na sua forma farmacêutica original. Ao fazer esta verificação, detetei a prescrição de Dabigatrano a um doente a ser alimentado por SNG, internado na UAVC. Ao consultar o RCM deste medicamento constatei que esta forma farmacêutica não podia ser triturada, pois iria desencadear um aumento na biodisponibilidade do princípio ativo, aumentando o risco de hemorragia neste doente.¹⁷ O médico prescritor foi contactado e este deu indicação de que a SNG iria ser retirada dentro de pouco tempo.

Durante a minha passagem pelo Setor da Dose Unitária, tive também a oportunidade de participar em visitas médicas nos Serviços de Cirurgia e UCI, acompanhar as monitorizações séricas de um conjunto de fármacos no âmbito da Farmacocinética Clínica, efetuar reconciliação terapêutica, realizar a farmacovigilância ativa de fármacos previamente selecionados e registar intervenções farmacêuticas. Todas estas atividades vão ser descritas com maior detalhe nas secções seguintes.

Por fim, é de assinalar o impacto que a situação pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve nas rotinas e procedimentos deste setor. Uma das alterações implicou que as cassetes com medicação proveniente dos serviços de internamento de doentes com COVID-19, tivessem de ficar em quarentena durante pelo menos 12 dias, antes de serem realizadas as revertências. Além disso, ocorreram também diversas alterações na disposição dos SC nas instalações do hospital.

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

4.4.1. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório realizada nos SFH é de extrema importância, pois permite um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, o que é bastante relevante devido aos efeitos adversos graves que lhes estão associados e à necessidade crescente de assegurar a adesão à terapêutica e também porque certos medicamentos só são comparticipados a 100% se forem dispensados pelos SFH.² Além disso, este sistema de distribuição permite assegurar que o fornecimento de medicamentos não é comprometido em situações de emergência que afetem o normal funcionamento das farmácias comunitárias. A possibilidade de os doentes poderem fazer os seus tratamentos em regime ambulatório apresenta inúmeras vantagens, pois permite a redução dos custos relacionados com o

internamento hospitalar, a redução dos riscos inerentes a um internamento, como infeções nosocomiais, e a oportunidade de o doente poder continuar o tratamento no seu ambiente familiar. Para que este sistema de distribuição seja viável e seguro para o doente, é indispensável que a dispensa da medicação seja da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar, para que possa assegurar a correta utilização da medicação, ao fazer um acompanhamento personalizado e individualizado.²

No CHUCB a distribuição de medicamentos em regime ambulatorio é efetuada a doentes provenientes das consultas externas, do Hospital de Dia e do internamento, no momento de alta, e, excecionalmente, a doentes atendidos no serviço de urgência.¹⁸ A dispensa da medicação a estes doentes, efetua-se no Setor de Ambulatório dos SFH do Hospital Pêro da Covilhã de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 17h, sendo o atendimento da responsabilidade de duas farmacêuticas hospitalares. O hospital do Fundão também dispõe de um setor de ambulatório que apenas funciona à segunda-feira e à quinta-feira, das 9h às 16h.

De acordo com as diretrizes do Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, o Setor de Ambulatório dos SFH do CHUCB encontra-se localizado numa área reservada, devidamente sinalizada, separada do restante espaço dos SFH e com fácil acesso ao exterior da farmácia. No exterior deste espaço, encontra-se uma sala de espera, e no interior localiza-se a zona de atendimento equipada com os armários onde estão acondicionados os medicamentos e com todo o material de apoio necessário à dispensa da medicação, nomeadamente, material informático. Para que a qualidade no serviço prestado seja máxima, esta zona deverá estar bem iluminada e com uma temperatura e humidade que propiciem uma correta conservação dos medicamentos e permitam assegurar o bem-estar do farmacêutico e do doente.¹ Com o objetivo de auxiliar o farmacêutico a obter o máximo de informação acerca da situação clínica do doente, para que possa validar prescrições e fornecer informação o mais completa possível, este setor dispõe do sistema informático SGICM. A partir do SGICM é possível aceder a informações do doente (nome, morada, número do processo, número de beneficiário, entidade financiadora e contacto telefónico), ao nome do médico prescriptor e do farmacêutico responsável pela dispensa dos medicamentos, aos medicamentos dispensados, às datas de dispensa e respetivo centro de custo, ao diploma legal ou autorização do Conselho de Administração ao abrigo da qual é efetuada a dispensa do medicamento, ao histórico farmacoterapêutico do doente e a observações consideradas pertinentes pelo farmacêutico acerca da história farmacoterapêutica do doente.^{2,18}

Além de ser uma área reservada ao atendimento farmacêutico e dispensa de medicação, o Setor de Ambulatório constitui ainda um espaço de armazenamento dos medicamentos a fornecer (armazém 20). Neste espaço existem um cofre de dupla fechadura onde estão armazenados os MEP, e outro tipo de medicação como proteínas coagulantes, albumina, fibrinogénio e tafamidis, e dois frigoríficos para os medicamentos que necessitem de ser conservados a temperaturas entre os 2 e 8 °C. O Setor de Ambulatório possui também um sistema automático de dispensa de medicação, o CONSYS®. Este sistema, ao estar interligado com o SGICM, permite uma maior economia de tempo e minimização de erros de dispensa, pois disponibiliza imediatamente a medicação após o farmacêutico selecionar essa opção diretamente na prescrição médica acessível na aplicação informática. Ainda assim, este sistema apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de o número de embalagens nele contidas depender do seu tamanho e formato, de nem sempre ser possível aplicar o princípio FEFO e de não poder armazenar embalagens já abertas. Para colmatar as lacunas do CONSYS®, este setor possui ainda um armário para a restante medicação que não tem critérios para poder ser armazenada em nenhuma das condições previamente referidas, sendo particularmente útil no armazenamento de medicação que se encontre fora do seu acondicionamento secundário, por já ter sido aberta para acerto da quantidade a dispensar.

A gestão da medicação afeta ao Setor de Ambulatório tem de ser feita diariamente, para que nunca falte medicação ao doente e para evitar desperdícios. No entanto, algumas etapas deste processo têm uma rotina semanal. Assim, às quartas-feiras está estipulada a contagem de stock do CONSYS® e de todos os medicamentos presente no armazém 20, com exceção dos MEP. Esta contagem é feita por um AO, que com a ajuda de listagens onde constam a medicação e respetivas quantidades existentes no armazém do ambulatório, confirma se o stock físico coincide com o stock informático. Posteriormente, o farmacêutico avalia as discrepâncias detetadas pelo AO e tenta corrigi-las, caso se confirmem. O número de regularizações efetuadas constitui um dos objetivos de qualidade deste setor e pretende-se que seja inferior a 3%. Também às quartas-feiras, é efetuado o pedido de reposição de stocks ao armazém 10, que é satisfeito no dia seguinte.

Previamente a todo o processo de prescrição, validação e dispensa de medicação, é essencial que os médicos prescritores e farmacêuticos tenham conhecimento da medicação passível de ser prescrita e dispensada pelo CHUCB. Para isso, devem ter conhecimento e manterem-se atualizados acerca da legislação que regulamenta os medicamentos de dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar. De acordo com a

legislação em vigor, podem ser dispensados gratuitamente, em regime de ambulatório, medicamentos utilizados no tratamento de patologias como, esclerose múltipla, artrite reumatóide, patologias do foro oncológico, insuficiência renal crónica, hemofilia, esclerose lateral amiotrófica, VIH/SIDA e hepatite C (Anexo 2.1). Podem também ser cedidos gratuitamente medicamentos para patologias para as quais não existe enquadramento legal, desde que autorizado pelo Conselho de Administração do hospital, que assume os encargos inerentes. O Conselho de Administração pode fazer autorizações genéricas (ou por patologia), em que a dispensa é autorizada para uma patologia ou grupo de fármacos, ou autorizações individuais, em que a autorização é conferida após análise de pedido individual, tendo em conta a situação clínica.¹⁹ Entre as patologias que podem ser inseridas nesta exceção estão a hipertensão pulmonar, a hepatite B e osteoporose grave.¹⁸ Não obstante, os medicamentos dependentes de autorização prévia pelo conselho de administração, têm de ser de uso exclusivo hospitalar, medicamentos de utilização *off-label* ou medicamentos que não possuam AIM e que necessitem de uma AUE.

São ainda dispensados de forma gratuita pelo Setor de Ambulatório, medicamentos adjuvantes dos ciclos de quimioterapia (incluindo medicamentos disponíveis nas farmácias comunitárias e não classificados como citotóxicos ou imunomoduladores) e medicamentos de uso exclusivo hospitalar, como antibióticos, desde que o médico considere que há vantagem na continuidade do tratamento em regime de ambulatório.¹⁹

Além disso, a publicação da Portaria nº48/2016, de 22 de março, veio ainda estabelecer que os hospitais podem ceder medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições de saúde públicas ou privadas, desde que o médico prescritor possua certificação de consulta pela Direção-Geral da Saúde (DGS). Só estão abrangidos por esta portaria os medicamentos utilizados nas seguintes patologias: artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase em placas e artrite idiopática juvenil poliarticular.²⁰ Os SFH dos hospitais do SNS asseguram também a dispensa de medicamentos de uso não exclusivo hospitalar em situações excecionais de carência económica de um doente, desde que devidamente documentada, e em situações de inexistência da medicação em farmácia comunitária, desde que o doente apresente o carimbo de, pelo menos, três farmácias da localidade.^{19, 21}

À semelhança do que acontece noutros sistemas de distribuição, o ato de dispensa no Setor de Ambulatório processa-se, maioritariamente, mediante a existência de prescrição médica eletrónica emitida por um médico do CHUCB, através do SGICM. Na

prescrição médica eletrónica têm de constar os seguintes elementos: identificação do doente e número de beneficiário, identificação do médico prescriptor, data de emissão, designação do(s) medicamento(s) (por DCI ou nome genérico), dose, posologia, forma farmacêutica, número de unidades a dispensar e duração prevista do tratamento.¹⁸

Posteriormente, o farmacêutico tem a responsabilidade de validar a prescrição, ao conferir se a medicação e posologia estão adequadas ao doente, atentando sempre a toda a informação que consta no programa informático. Sempre que surgir alguma dúvida ou seja detetada alguma inconformidade, deve ser contactado o médico prescriptor, para que a situação possa ser esclarecida previamente à dispensa da medicação.

Com base na duração do tratamento e data da próxima consulta, o farmacêutico determina qual a quantidade exata de medicação que deve dispensar para que o plano terapêutico seja cumprido. Por norma, a medicação deve ser cedida para um período não superior a 30 dias de tratamento. No entanto, para muitas patologias a duração do tratamento e intervalo entre consultas é muito superior a 30 dias, pelo que a dispensa deve ser feita de forma parcelar, com a quantidade de medicação equivalente a esse intervalo temporal.¹⁸ Esta restrição na quantidade de medicação dispensada pelos SFH tem como objetivo a melhor monitorização da adesão à terapêutica e permitir um melhor controlo dos stocks e dos custos associados à medicação. No entanto, estão previstas por lei situações onde pode ser dispensada medicação para um período superior a um mês, como no caso das pilulas anticoncepcionais e da terapêutica para o HIV, onde a cedência pode ser feita para um período que pode chegar aos três meses.²² Para doentes cuja residência se encontre a mais de 25 Km do CHUCB ou em situações excepcionais, como quando os doentes necessitem de viajar, pode também ser avaliada a possibilidade da dispensa de medicação para um período superior a um mês, tendo sempre em consideração o custo e o stock de medicamentos existente nos SFH. Todas estas situações devem ser avaliadas individualmente e estão sujeitas a aprovação pelo Conselho de Administração. Apesar destes serem os procedimentos habituais para determinar a quantidade de medicação a dispensar, a crise pandémica, que marcou todo o meu período de estágio, permitiu, a título excepcional, que os SFH pudessem dispensar medicação para períodos superiores a 30 dias para a maioria dos doentes de ambulatório, sem que houvesse a necessidade de uma autorização prévia do Conselho de Administração. O propósito da criação desta exceção foi reduzir as deslocações dos doentes ao hospital, contudo originou novos desafios na gestão de stocks, pois implicava garantir uma distribuição equitativa da medicação por todos os doentes.

No primeiro ato de dispensa, é desejável que seja o utente a dirigir-se aos SFH, fazendo-se acompanhar da sua identificação, para que lhe possa ser transmitida diretamente toda a informação essencial relativa à terapêutica que vai iniciar. Além disso, o doente deve assinar um termo de responsabilidade em conforme se compromete a aderir à terapêutica e se responsabiliza pela correta utilização e conservação da medicação que lhe vai ser cedida daí em diante, de forma a evitar o desperdício e extravio da mesma. Para terapêuticas muito dispendiosas, especificamente quando o custo ultrapassa os duzentos euros, é entregue um documento onde consta o custo da medicação, com o propósito de sensibilizar o doente para a adesão à terapêutica e para importância de assegurar a integridade da medicação que lhe está a ser cedida.¹⁸ Segundo as normas pré-pandemia, nas dispensas seguintes, a medicação pode ser cedida ao próprio doente, que deve ser identificado através do cartão de cidadão ou número de utente, ou a algum familiar ou cuidador que também se deve identificar e mostrar a identificação do doente para o qual vem levantar medicação. No entanto, crise pandémica originou também algumas alterações no processo de identificação da pessoa a quem é dispensada medicação. Assim, para que se pudesse reduzir ao máximo a troca de objetos entre farmacêuticos e doentes ou familiares, foi estabelecido pelos SFH que a confirmação da identificação do doente seria baseada em três elementos, o nome completo do doente, a sua data de nascimento e a sua morada. Quando a medicação era levantada por um cuidador ou familiar do doente, para além destes três elementos acerca do doente, este tinha também de indicar o seu nome. No ato de dispensa, o farmacêutico deve sempre registar no campo “Observações de Receção” da aplicação informática, o nome da pessoa que levantou a medicação, a data de dispensa e o número do documento de identificação apresentado, assim como outras informações que considere relevantes.

Nas prescrições de biológicos provenientes de outras instituições, ao abrigo da Portaria 48/2016 de 22 de março, a receita deve ser em formato papel. No ato de dispensa desta medicação, deve ser requerida a assinatura do doente ou do cuidador na receita, que deve ser acompanhada da assinatura do farmacêutico que está a realizar a dispensa. Posteriormente, a receita deve ser transcrita para o sistema informático, para que fique registado o número da receita médica, a identificação do médico prescriptor e do local de prescrição, bem como, todos os outros dados relativos ao doente e ao medicamento prescrito. O farmacêutico deve ainda escrever na receita o número de imputação gerado automaticamente pelo sistema informático, para que possa ser arquivada. No final de cada mês são geradas as listagens de toda a faturação, para serem enviadas para os serviços financeiros do hospital. Após a dispensa desta medicação, o farmacêutico deve proceder ao Registo Mínimo de Biológicos dos medicamentos utilizados para as

patologias contempladas na Portaria 48/2016, de 22 de março. Este registo deve incluir os seguintes dados: data de dispensa, iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente, número de processo do doente, data de nascimento, género, diagnóstico, data de diagnóstico, data de início de terapêutica atual, terapêutica prescrita, quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração, posologia), local de prescrição, ocorrência de reações adversas notificáveis ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), data de notificação e data de fim da terapêutica.²⁰ No final do mês é gerada uma lista onde constam todas as dispensas efetuadas ao abrigo desta portaria, bem como os dados já referidos, para que seja enviada ao INFARMED.

Durante a cedência da medicação, o farmacêutico deve transmitir verbalmente informação acerca dos medicamentos a serem dispensados, que deve ser reforçada com informação escrita, quer através de pictogramas que facilitam a transmissão da mensagem em questão, quer através de folhetos informativos. Os folhetos informativos são especialmente importantes no primeiro ato de dispensa, pois contêm informação, numa linguagem simples e compreensiva, acerca das condições ideais de conservação do medicamento, da correta administração da medicação, de possíveis efeitos secundários da terapêutica e ainda o contacto telefónico dos SFH.¹⁸ Contudo, nas dispensas seguintes, o farmacêutico deve continuar a reforçar a informação essencial para o bom uso da medicação, questionar o doente acerca de possíveis dúvidas ou efeitos secundários que possam ter surgido durante o período de tratamento e averiguar a eficácia da terapêutica para cada doente.

Posteriormente à dispensa da medicação, o farmacêutico deve registar no programa informático o número de unidades cedidas, o centro de custo e os lotes associados, para que a rastreabilidade dos medicamentos dispensados possa ser garantida e para assegurar a dispensa da terapêutica correta. Para todas as dispensas, o sistema informático regista automaticamente a data de dispensa, a identificação do farmacêutico que procedeu à dispensa do medicamento e gera um número de imputação correspondente a cada cedência.¹⁸

Diariamente, é gerada uma lista a partir do sistema informático, onde constam todas as cedências efetuadas no setor no dia anterior, caracterizadas com o(s) medicamento(s) dispensado(s), quantidade cedida, grupo ao qual se imputou a medicação, número de imputação e lote. O farmacêutico deve analisar esta lista para verificar novamente se todo o ato de dispensa foi efetuado corretamente e se todos os dados foram bem registados, e também para realizar o seguimento farmacoterapêutico. A realização do

seguimento farmacoterapêutico é essencial neste setor para assegurar a adesão à terapêutica, já que grande parte da medicação dispensada em ambulatório é utilizada para patologias crônicas, que exigem um cumprimento restrito do esquema terapêutico para se atingir o seu controlo. Para efetuar o seguimento farmacoterapêutico, os farmacêuticos afetos ao setor recorrem a um ficheiro Excel onde constam todos os doentes com patologias específicas e que levantam a sua medicação nos SFH do CHUCB. Neste ficheiro é registada a data de dispensa de medicação para cada doente, bem como, a data prevista para a próxima cedência, de acordo com a quantidade de medicação dispensada. O seguimento farmacoterapêutico permite ao farmacêutico perceber se o doente está a aderir corretamente à terapêutica e fazer uma melhor gestão de stocks pois, ao ter uma melhor perceção dos doentes que ainda virão levantar a medicação nas próximas semanas, consegue gerir melhor os pedidos de reposição de stock. Através desta ferramenta o farmacêutico consegue avaliar de forma mais eficaz a *compliance* do doente, o que possibilita uma atitude mais interventiva nos doentes que não aderem ao tratamento, ao alertar o médico prescritor e ao reforçar a importância da correta toma da medicação nas próximas dispensas. A *compliance* é monitorizada de forma mais restrita para patologias como a hepatite B, hepatite C, HIV/Sida, hipertensão pulmonar e esclerose múltipla, e para doentes que estejam a ser tratados com medicamentos biológicos, medicamentos de elevado valor económico ou outros medicamentos cuja monitorização seja considerada pertinente.

É importante destacar que o Setor de Ambulatório foi, provavelmente, dos setores dos SFH do CHUCB que mais sofreu alterações devido à crise pandémica originada pelo vírus SARS-Cov-2, pois esta é a área onde se estabelece um contacto mais próximo com o doente, cuja saúde e bem-estar têm de ser priorizados acima de tudo. Para além das alterações que foram sendo referidas ao longo desta secção, este setor implementou ainda algumas medidas para reduzir ao máximo a troca de objetos entre farmacêutico e doente, pelo que, deixaram de ser facultados termoacumuladores no ato de dispensa de medicamentos termolábeis e os doentes foram advertidos para a necessidade de trazerem de casa sacos térmicos ou outros artigos que permitam manter a temperatura adequada de conservação durante o transporte da medicação.

No entanto, as alterações que implicaram mudanças mais impactantes na rotina do Setor de Ambulatório foram as que envolveram os doentes do Hospital de Dia. A crise pandémica obrigou a que o Hospital de Dia deixasse de existir dentro do Hospital Pêro da Covilhã e passasse a funcionar no departamento da psiquiatria, dado que este se encontra num edifício totalmente à parte do edifício onde está localizada a maioria dos SC do CHUCB. O propósito desta mudança foi evitar que os doentes se deslocassem ao

edifício principal para realizar os seus tratamentos no Hospital de Dia e reduzir o risco de exposição ao vírus, tanto para os doentes como para os profissionais de saúde. Estas alterações forçaram também o Setor de Ambulatório a adaptar-se e procurar soluções de forma levar a medicação dos doentes à nova localização do Hospital de Dia, para reduzir ao máximo as suas deslocações ao edifício principal do CHUCB. Assim, a estratégia encontrada passou por gerar uma coordenação com os profissionais de saúde que trabalham no Hospital de Dia, que passaram a enviar semanalmente para os SFH uma lista com todos os doentes que têm agendado a administração da sua medicação em Hospital de Dia para essa semana. Ao consultar essa lista, o farmacêutico pode preparar no dia anterior a medicação necessária para o dia seguinte, acedendo à prescrição médica no sistema informático. Para doentes que necessitem de realizar análises clínicas, para que possa ser decidido se podem ou não receber a medicação no dia agendado (por exemplo, doentes oncológicos), o farmacêutico aguarda no próprio dia pela confirmação, por parte dos enfermeiros do Hospital de Dia, de quais doentes estão aptos a receber medicação. Assim que receba a confirmação, o farmacêutico pode preparar a medicação prescrita, que é posteriormente entregue a um motorista e transportada até ao Hospital de Dia. Os farmacêuticos do Setor de Ambulatório e da Farmacotecnia têm como objetivo que o período de tempo entre a confirmação de que o doente está apto a receber a medicação e a entrega da mesma no Hospital de Dia, seja inferior a duas horas, para que se possa reduzir ao máximo o tempo de permanência do doente neste departamento.

Durante a minha passagem pelo Setor de Ambulatório pude acompanhar diariamente todo o processo de dispensa de medicamentos, preparar a medicação a dispensar e presenciar o aconselhamento farmacêutico prestado aos doentes de forma a garantir a segurança e eficácia da terapêutica. Esta experiência permitiu-me aprofundar o meu conhecimento acerca de determinados medicamentos de uso exclusivo hospitalar, que têm características muito específicas, e contactar com doentes que vivem com patologias muito diferentes daquelas encontradas em contexto de farmácia comunitária. Estes doentes necessitam de um acompanhamento frequente por parte de farmacêuticos hospitalares, que ao terem um nível de conhecimento altamente especializado, contribuem para o aumento do nível de informação do doente, o que se traduz em maior adesão à terapêutica.

Fiquei ainda encarregue de realizar o seguimento farmacoterapêutico, de auxiliar na reposição de medicação no CONSIS® e contribuir na contagem semanal de *stocks*. Tive também a oportunidade de atualizar os folhetos informativos de dois medicamentos dispensados neste setor: Omalizumab e Trifluridina+Tipiracilo. Todos os folhetos

informativos devem ser atualizados a cada três anos de forma a cumprir um dos indicadores de qualidade do setor “Atualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa”.

4.4.2. Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição

4.4.2.1. Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são, por definição, medicamentos produzidos a partir do plasma de dadores humanos saudáveis, com o objetivo de se obterem proteínas que não podem ser sintetizadas.²³ Neste grupo de fármacos estão incluídos medicamentos tais como, imunoglobulinas, fatores de coagulação e albumina humana.

O Setor de Ambulatório é o responsável por efetuar a distribuição dos hemoderivados aos SC do CHUCB e aos doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas do CHUCB. No entanto, os SFH no CHUCB não estão encarregues da distribuição de plasma fresco, já que essa responsabilidade foi atribuída ao serviço de imunoterapia.²³

Dada a especificidade destes medicamentos e com o objetivo de ser possível investigar uma eventual relação de causalidade entre sua administração e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos SC e administração ao doente de medicamentos hemoderivados estão sujeitos a um procedimento uniforme de registo, regulamentado pelo Despacho nº1051/2000, de 14 de Setembro.²⁴

Para que se possa garantir a rastreabilidade destes medicamentos, os atos de requisição, distribuição e administração são registados em impresso próprio intitulado “Medicamentos Hemoderivados - Requisição/Distribuição/Administração”, produzidos e agrupados num livro exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda S.A. Este impresso é constituído por duas vias, sendo elas, a “Via Serviço” (Anexo 2.2), que fica arquivada no processo clínico do doente e a “Via Farmácia” (Anexo 2.3), que é autocopiativa e fica arquivada nos SFH. Os Quadros A, B e C são comuns às duas vias, e a “Via Serviço” possui ainda o Quadro D.

O circuito dos medicamentos hemoderivados inicia-se com a sua requisição, mediamente apresentação da prescrição médica, que consiste no preenchimento dos quadros A e B. O quadro A diz respeito à identificação do médico (nome, número mecanográfico, data e assinatura) e doente (nome, idade, número do processo), e o quadro B é relativo a toda a informação relacionada com o medicamento prescrito,

devendo conter o nome do medicamento, forma farmacêutica, via de administração, dose ou frequência de administração, duração do tratamento e diagnóstico ou justificação clínica. Após o preenchimento de ambos os quadros pelo médico, um AO do SC requisitante deve dirigir-se aos SFH e apresentar o impresso para que possa receber a medicação prescrita.

Ao receber a requisição, o farmacêutico deve validar a prescrição e confirmar o correto preenchimento dos quadros A e B, para que possa proceder à dispensa, caso esteja tudo conforme. Em alguns casos, o farmacêutico pode ter de contactar um profissional de saúde que esteja a acompanhar o doente para averiguar a sua massa corporal, com o intuito de determinar a dose e quantidade de fármaco a dispensar. Previamente à preparação da medicação, o farmacêutico que recebeu a requisição tem a responsabilidade de preencher o quadro C, onde procede ao registo de distribuição do medicamento hemoderivado, colocando o nome e dose do hemoderivado a dispensar, o(s) lote(s) do mesmo, a quantidade dispensada, o laboratório de origem/fornecedor, o número sequencial do registo de distribuição e o CAUL.

O CAUL é o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, medicamentos envolvendo, no processo de fabrico ou como excipiente, derivados do sangue ou plasma humano, e vacinas. Este certificado é emitido pelo INFARMED para cada lote de medicamentos hemoderivados, com base no certificado de análise enviado pelo laboratório de origem. O objetivo deste certificado é assegurar a segurança destes medicamentos, dada a sua variabilidade enquanto produto de origem biológica, ao comprovar que o lote em questão está aprovado para a utilização em humanos.²⁵

De seguida, o farmacêutico coloca, em cada unidade de medicamento hemoderivado dispensada, etiquetas com a identificação do doente (nome e número do processo) e SC requisitante. O farmacêutico que está a efetuar o ato de dispensa deve assinar e escrever a data e número mecanográfico no impresso, assim como, o AO que recebe o hemoderivado. A “Via Farmácia” deve ficar arquivada nos SFH e a “Via Serviço” deverá ser devolvida ao AO, para que no serviço requisitante, o quadro D, denominado “Registo de Administração”, seja preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração, que deve registar a data de administração, o hemoderivado, a quantidade e o lote. Após efetuar a dispensa, o farmacêutico procede à sua imputação informática aos consumos do doente e o programa vai gerar um número “CM” que se regista na “Via Farmácia”, para que no dia seguinte se possa fazer a conferência dos registos de saídas do dia anterior.

Qualquer medicamento hemoderivado que não seja administrado ao doente deve ser, obrigatoriamente, devolvido à farmácia até vinte e quatro horas após a sua dispensa, desde que se encontre nas condições de conservação descritas na embalagem. As devoluções devem ser devidamente registadas no quadro D, ficando o enfermeiro responsável por assinar e datar a devolução e o farmacêutico responsável por anotar a quantidade devolvida e o número de registo de devolução, bem como, proceder à respetiva revertência informática.²³

Caso a dispensa do medicamento hemoderivado seja efetuada a um doente em regime de ambulatório, nomeadamente doentes com hemofilia, este deve assinar e datar a “Via Farmácia”, que irá ficar arquivada juntamente com a “Via Serviço” nos SFH.

Diariamente, um farmacêutico do Setor de Ambulatório confere as imputações de medicamentos hemoderivados efetuadas no dia anterior, para assegurar que a requisição foi corretamente registada.

Durante a minha passagem pelo setor de ambulatório, pude acompanhar todo o circuito dos medicamentos hemoderivados, ao assistir e auxiliar na dispensa e preparação dos mesmos, realizar imputações informáticas e efetuar a conferência das cedências do dia anterior. Ao ter a oportunidade de contactar com este circuito de distribuição pude ainda constatar a redução na quantidade de medicamentos hemoderivados disponíveis no mercado derivada da diminuição de dádivas de sangue devido à crise pandémica da COVID-19.

4.4.2.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

São classificados como MEP todos os medicamento que tenham na sua composição uma das substâncias compreendidas nas Tabelas I a IV anexas ao Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de Janeiro.²⁶

Uma vez que, boa parte destas substâncias é de uso corrente na atividade comercial, industrial ou social, são passíveis de ser desviadas para o mercado ilícito, pelo que devem ser sujeitas a um controlo rigoroso.²⁷ Para que se possa combater o tráfico e o consumo ilícitos de estupefacientes e de substâncias psicotrópicas, estes medicamentos estão sujeitos a legislação especial, nomeadamente o Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, alterado pela Lei n.º 45/96, de 22 de Janeiro, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”, assim como, o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 3 de Setembro e a Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho que estabelecem a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos”.^{26,27,28,29} Assim, estes medicamentos estão incluídos num circuito especial que abrange os processos de aquisição, receção, distribuição e dispensa, no

qual o farmacêutico tem um papel de extrema importância, já que é o responsável por efetuar a distribuição desta medicação.²⁶

No CHUCB, todo o processo de distribuição de MEP é da responsabilidade dos farmacêuticos do Setor de Ambulatório. Esta medicação encontra-se armazenada nos SFH do Hospital Pêro da Covilhã em dois armários metálicos com dupla fechadura, um no Setor de Ambulatório (armazém 20) e outro no armazém 10, separados do resto da medicação.² O Hospital do Fundão também possui um stock de MEP. Além disso, a grande maioria dos SC possui um stock fixo de MEP, cuja constituição é previamente acordada e definida consoante as suas necessidades, pelos SFH em conjunto com os enfermeiros-chefe e diretores dos respetivos SC. Para a maioria dos SC, estes stocks estão armazenados em pequenos cofres de dupla fechadura. Contudo, para os SC que possuem sistemas Pyxis™, os MEP encontram-se armazenados em gavetas específicas deste armário informatizado e não no cofre. O processo de requisição e distribuição de MEP é distinto para os dois tipos de armazenamento nos SC.

Os enfermeiros dos SC que possuem cofre, devem recorrer ao stock de MEP do serviço sempre que necessitem de administrar a medicação ao doente. Posteriormente, o SC deve fazer uma requisição aos SFH, de forma a repor o seu stock. Para proceder a essa requisição, é obrigatório que um enfermeiro do SC requisitante preencha um impresso especial de registos/requisições para os MEP, designado Anexo X – Modelo 1509 da Imprensa Nacional (Anexo 2.4), onde regista todas as administrações de cada MEP requisitado. Estes impressos encontram-se agrupados num livro de venda exclusiva da Imprensa Nacional - Casa da Moeda S.A., aprovado pelo INFARMED, e deve existir pelo menos um exemplar em cada um dos SC. Este impresso é válido para um único tipo de medicamento e é constituído por folhas auto-copiativas, em que o original fica arquivado nos SFH e o duplicado no SC requisitante. Ao ser requerido um MEP aos SFH, deve constar no Anexo X a seguinte informação: identificação do SC, identificação do medicamento, forma farmacêutica, dosagem e código do medicamento, nome do doente a quem foi administrado, número do processo ou da cama, quantidade prescrita ou pedida, assinatura do enfermeiro que administrou e a data de administração, quantidade fornecida, observações, assinatura do diretor do serviço ou legal substituto, assinatura do farmacêutico que entrega a medicação, assinatura de quem recebe a medicação, assinatura do diretor dos SFH ou legal substituto. Apesar de o SC requisitante só poder usar um impresso por princípio ativo, de igual dose e forma farmacêutica, o mesmo impresso pode ser usado para registar os vários doentes a quem foi administrado um determinado MEP, desde a última requisição.

Após o preenchimento do impresso por um enfermeiro, o diretor do SC que está a fazer a requisição, deve validá-lo e assiná-lo. Após estar devidamente preenchido, um AO do SC, entrega a requisição nos SFH, que será depois validada por um farmacêutico. No processo de validação, o farmacêutico deve verificar se o impresso está corretamente preenchido e se a informação nele contida é coerente. Se não detetar nenhuma inconformidade que implique ter de estabelecer contacto com o pessoal de enfermagem, pode assinar a requisição e pedir ao AO que vai receber o MEP, que faça o mesmo. Em seguida, o farmacêutico prepara a medicação, regista no impresso a quantidade que vai fornecer e o(s) respetivo(s) lote(s), e cede a medicação ao AO do SC requisitante, acompanhada do duplicado do Anexo X (que permanece no livro). Após a cedência, o farmacêutico imputa informaticamente o consumo de MEP por SC, e regista o lote correspondente à medicação cedida. A aplicação informática gera um número CM para cada imputação, que deve ser registado no original do Anexo X, para que no dia seguinte todas as requisições sejam conferidas por um farmacêutico e entregues à assistente técnica dos SFH. A assistente técnica dos SFH procede ao registo dos movimentos de MEP, para serem enviados trimestralmente ao INFARMED, e recolhe a assinatura da diretora dos SFH em cada impresso. Sempre que se desperdice uma destas substâncias, o impresso deve ser assinado por dois enfermeiros que confirmem essa situação.

Para os SC que apresentem MEP armazenados em sistemas Pyxis™, não é necessário o preenchimento do Anexo X para a requisição de MEP e este é substituído por listagens informatizadas, emitidas pela consola central do sistema, onde constam as existências, stocks mínimos e stocks máximos de cada SC, conforme autorizado pelo INFARMED. O farmacêutico analisa diariamente os stocks nos quatro SC que possuem Pyxis™, e determina as reposições que devem ser feitas para cada um deles, de modo a manter os níveis estipulados.

Semanalmente, é efetuada uma contagem de todos os MEP existentes nos armazéns 10, 11 e 20, para conferir se as existências físicas correspondem às existências constantes no sistema informático. A contagem deve ser feita pela assistente técnica dos SFH e por um farmacêutico, que fica encarregue de analisar todos os registos, consumos, devoluções e transferências dos medicamentos onde foram detetadas inconformidades, para que se possa detetar a causa e proceder à correção.³⁰ No fim da contagem, a lista das existências de produtos por armazém, gerada pelo sistema informático é assinada por quem participou na contagem e arquivada nos SFH. As não conformidades detetadas devem ser registadas, pois a monitorização do número de não conformidades na contagem de MEP constitui um indicador de qualidade dos SFH.

Também os MEP presentes nos SC devem ser contados periodicamente pelas farmacêuticas afetas ao Setor de Ambulatório, que têm também a responsabilidade de conferir os lotes e validades destes medicamentos. A periodicidade com que é efetuada esta contagem varia de serviço para serviço dependendo do respetivo consumo de MEP. A pandemia causada pela COVID-19 obrigou a alguma contenção na ida aos SC, pelo que durante o meu período de estágio a periodicidade de contagens para cada SC não estava totalmente estabelecida, e era avaliada regularmente de acordo com a rotatividade de MEP em cada serviço. A conferência das validades em cada serviço permite ao farmacêutico substituir MEP com validade mais curta por MEP de validade mais longa nos SC onde são menos consumidos e realocar os de validade mais curta para os SC com maior escoamento, reduzindo desperdícios.³⁰

As medidas de prevenção de contágio pelo vírus SARS-CoV-2 implementadas por todo o hospital, obrigaram a que os farmacêuticos do SFH tivessem de reinventar o funcionamento do circuito de distribuição de MEP, de modo suprimir a troca de impressos de requisição entre os vários profissionais de saúde, principalmente para os profissionais afetos aos SC de doentes com COVID-19. Para esses serviços passou a ser utilizado um impresso em documento Excel, passível de ser acedido em todos os computadores dos SC, para que pudesse ser preenchido informaticamente pelos enfermeiros e diretores de serviço. Após preenchimento da requisição, um AO do SC dirigia-se aos SFH e alertava o farmacêutico para a presença do impresso na pasta partilhada. O farmacêutico tinha depois de validar o preenchimento do impresso, colocar a sua identificação, e imprimir duas cópias do documento para simular o impresso original e o duplicado, e a partir daí o processo de dispensa seguia o seu procedimento normal.

Os SFH estão, em conjunto com a Glintt®, a trabalhar numa funcionalidade do sistema informático SGICM, que permita desmaterializar o processo de dispensa de MEP. Esta funcionalidade já está em uso nos SC do Hospital do Fundão e nas especialidades cirúrgicas e serviço de ortopedia do Hospital Pêro da Covilhã, e pretende-se que seja estendida para todos os SC do CHUCB.

Ao longo do meu estágio no Setor de Ambulatório assisti a todo o circuito de MEP, tive a oportunidade de poder auxiliar na preparação da medicação, efetuar imputações e realizar as conferências dos registos. Pude também auxiliar na contagem semanal dos stocks de MEP dos armazéns 10 e 20, e acompanhar as farmacêuticas nas deslocações a vários SC, para efetuar a reposição da medicação e conferir validades e stocks.

5. Farmacotecnia

A farmacotecnia é o ramo da farmácia hospitalar direcionado à produção de preparações farmacêuticas, destinadas a doentes em regime de internamento e ambulatório, que não estejam disponíveis na indústria farmacêutica ou que necessitem de manipulação para se obter a formulação desejada. No Setor de Farmacotecnia dos SFH do CHUCB são preparados medicamentos manipulados (estéreis e não estéreis), nomeadamente, fórmulas pediátricas, preparações estéreis, como tratamentos de quimioterapia e aditivação de bolsas de nutrição parentérica, e efetua-se a reembalagem de doses unitárias não estéreis.²

Dada a especificidade destes medicamentos, deve ser assegurada uma estrutura e sistema de procedimentos adequados, para salvaguardar a segurança e eficácia destas preparações farmacêuticas.² Desta forma, o Setor de Farmacotecnia do CHUCB encontra-se dividido em diversos espaços distintos: sala de preparação de estéreis, onde se encontram dois sistemas modulares de salas limpas Misterium® (um destinado à preparação de medicamentos citotóxicos e outro destinado preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis), laboratório de farmacotecnia, para a preparação de manipulados não estéreis e água purificada, e uma sala destinada à reembalagem de medicamentos.

Este setor conta com a colaboração de um TSDDT para a preparação de manipulados não estéreis e reembalagem, e de duas farmacêuticas responsáveis pela produção de todas as preparações estéreis e pela supervisão e validação de todas as preparações efetuados no Setor de Farmacotecnia.

O Setor de Farmacotecnia tem uma participação ativa na promoção de literacia em saúde nos doentes sujeitos às terapêuticas ali preparadas, ao informar sobre os cuidados a ter para potenciar a eficácia da medicação e minimizar os riscos inerentes, e sobre as patologias habitualmente tratadas com esta medicação. Deste modo, durante a minha passagem por este setor, elaborei um panfleto sobre o Cancro de Pulmão (Anexo 2.5) e um folheto informativo do medicamento antineoplásico Ciclofosfamida (Anexo 2.6).

5.1. Preparação de Formulações Estéreis

5.1.1. Preparação de Medicamentos Citotóxicos Injetáveis

Os medicamentos citotóxicos são uma classe farmacológica com características muito particulares pois, apesar de permitirem o tratamento de alguns tipos de neoplasias,

possuem também propriedades mutagénicas, carcinogénicas e teratogénicas. Uma parte considerável desta medicação é administrada por via intravenosa e necessita de ser reconstituída e/ou diluída previamente à sua administração e, por esse motivo, a sua preparação é efetuada por farmacêuticos nos SFH do CHUCB, num local apropriado. Dadas as especificidades destes medicamentos, estes devem ser manipulados de forma extremamente cuidadosa para assegurar a segurança do doente, ao minimizar a contaminação por microrganismos e pirogénios, e a segurança do operador, ao prevenir o contacto com esta medicação e os efeitos nefastos da mesma. Assim, a preparação de todos os medicamentos citotóxicos administrados no CHUCB é realizada numa unidade centralizada de preparação de citotóxicos que se encontra isolada na sala de preparação de estéreis e que é constituída por um sistema modular de salas limpas Misterium®. Este sistema modular é constituído por uma pré-sala, com uma pressão superior à pressão atmosférica ($> 1 \text{ mmHg}$), onde o farmacêutico hospitalar responsável pela manipulação do citotóxico efetua a lavagem e desinfeção das mãos e coloca o Equipamento de Proteção Individual (EPI), e por uma sala de preparação de citotóxicos injetáveis, de pressão negativa ($< 0 \text{ mmHg}$), onde se encontra uma câmara de segurança biológica - Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical (CFALV). A CFALV é de classe II e tipo B2 e possui filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) para que seja garantida a segurança do operador, do meio ambiente (ao expulsar o ar filtrado por filtro HEPA para o exterior do edifício) e a qualidade do produto. Além dos valores de pressão, também os valores de temperatura devem estar abaixo de $25 \text{ }^\circ\text{C}$, e é responsabilidade do farmacêutico verificar diariamente se a pressão e temperatura do sistema modular estão dentro dos valores parametrizados e proceder ao seu registo num impresso próprio, colocado na parte exterior do sistema.

O acesso ao sistema modular de salas limpas deve ser exclusivo aos farmacêuticos hospitalares envolvidos na preparação e ao AO responsável pela sua limpeza diária, para que as portas se mantenham fechadas o maior tempo possível, com o intuito de manter as condições de assepsia e diminuir ao máximo as deslocações de ar. Para se obter o benefício máximo da CFALV, esta deve ser ligada, pelo menos, trinta minutos antes de ser iniciada a manipulação, para que sejam retiradas todas as partículas que se encontram em suspensão e para que o fluxo de ar laminar seja estabilizado. Passado este período, o farmacêutico deve anotar os valores de pressão (da pré-sala e da sala de preparação), e de temperatura antes de iniciar a preparação de citotóxicos. Após o término da preparação de todos citotóxicos prescritos nesse dia, a CFALV deve permanecer ligada durante mais vinte minutos, para que as partículas que eventualmente ainda estejam em circulação sejam arrastadas.

O processo de preparação de citotóxicos pelos SFH tem sempre de ser precedido por uma prescrição médica eletrónica baseada em protocolos de quimioterapia, que incluem tanto a terapêutica citotóxica injetável como a pré-medicação e terapêutica de domicílio utilizada para diminuir os efeitos adversos dos citotóxicos (anti-eméticos, corticosteroides, ansiolíticos). Estes protocolos são previamente aprovados tendo em conta o tipo de tumor e a indicação clínica.

Como o objetivo de assegurar a eficiente gestão de tempo e de stocks, o farmacêutico tem acesso à lista de doentes que têm previsão de realizar ciclos de quimioterapia na semana seguinte e aos respetivos protocolos de quimioterapia. A preparação de citotóxicos é efetuada após prescrição médica do protocolo de quimioterapia com respetiva ativação do ciclo atual após avaliação do estado clínico do doente (por exemplo, ao excluir a presença de trombocitopenias e neutropenias graves, que são efeitos secundários muito comuns dos medicamentos citotóxicos). Neste contexto, o farmacêutico só inicia a preparação do citotóxico após um telefonema de um enfermeiro do Hospital de Dia que confirme que o doente está presente e apto a fazer tratamento. O farmacêutico anota a hora que foi recebido o telefonema, num impresso próprio. Neste impresso constam o nome do doente, o número do processo clínico, a hora de receção da terapêutica no Hospital de Dia e a assinatura do enfermeiro que a recebeu. Com base nesta lista, calcula-se o tempo que passou desde a confirmação de que o doente está apto a efetuar a ciclo de quimioterapia e a receção de medicação no Hospital de Dia, dado que este tempo é um objetivo de qualidade do Setor de Farmacotecnia e pretende-se que seja inferior a duas horas. Este objetivo tornou-se especialmente importante desde que a crise pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2 forçou uma mudança na localização do Hospital de Dia. Como já foi mencionado, o objetivo desta alteração foi reduzir a exposição dos doentes oncológicos, muitas vezes imunodeprimidos, aos riscos que a ida constante ao edifício principal do CHUCB, onde se encontra a maioria dos doentes não-oncológicos, poderia acarretar. No entanto, esta alteração obrigou a que o transporte da medicação até à nova localização do Hospital de Dia fosse mais demorado, sendo necessário uma correta articulação com o serviço de transportes para que o tempo total entre a confirmação e a entrega seja o menor possível.

Após a receção da confirmação, o farmacêutico procede à validação da prescrição médica inserida na aplicação informática SGICM. Para efetuar a validação, o farmacêutico deve verificar se na prescrição constam a identificação do doente (nome completo, número de processo e idade), peso, altura, área de superfície corporal, creatinina sérica, diagnóstico, protocolo e fase do tratamento; e avaliar se o protocolo é

indicado para a patologia do doente, se as doses são adequadas ao perfil do doente e se a periodicidade e dia do ciclo estão corretos.

Validada a prescrição, é emitido, em duplicado, o formulário de citotóxicos onde constam o protocolo de quimioterapia (DCI de todos os citotóxicos e pré-medicação, dosagem e via de administração, os soros para diluição/reconstituição e respetivo volume, bem como, o tempo e a ordem de administração de cada medicamento), a identificação do doente, o diagnóstico, o ciclo e o respetivo dia de tratamento. São também impressas as etiquetas com os rótulos para cada citotóxico a preparar, onde vem descrito toda a informação do formulário de citotóxicos, acompanhada do volume total de preparação (citotóxico + solvente), data e hora de preparação, condições de conservação e estabilidade após preparação, rubrica do farmacêutico que validou e a designação “Citotóxico” realçada a cor.

Através do formulário de citotóxicos, o farmacêutico seleciona os medicamentos, soluções de diluição e reconstituição (quando aplicável) e material necessário à manipulação e acondicionamento (ex: infusor elastomérico), que se encontram no stock de apoio da sala de preparação de estéreis (armazém 13), sem misturar marcas e, sempre que possível, lotes diferentes do mesmo medicamento/soro. Após a seleção, devem ser registados os lotes da medicação selecionada, seguida de uma confirmação por um farmacêutico diferente daquele que efetuou a seleção, que verifica se os medicamentos e quantidades coincidem com o que vem no rótulo, aquando da preparação.

Antes de se iniciar a preparação do citotóxico, todo o material necessário (medicamento, soros, material operativo e rótulos) é disposto num tabuleiro metálico, pulverizado com álcool etílico a 70%, e colocado no “transfer” do sistema modular. Este “transfer” permite que o farmacêutico que está dentro da sala de preparação tenha acesso ao material que está na sala exterior, evitando perturbações de pressão no interior da sala limpa, ao impedir que as portas internas e externas sejam abertas em simultâneo, devido a um sistema de segurança. Para que se evitem erros de medicação, apenas deve ser colocado no “transfer” o material necessário à preparação de medicação referente a um único doente.

Ainda antes de entrar na pré-sala do sistema modular, o farmacêutico deve retirar todos os acessórios e a bata que usa habitualmente. Já dentro da pré-sala deve equipar-se com cobre-pés, touca e máscara P2, efetuar a lavagem assética das mãos, vestir a bata esterilizada, desinfetar as mãos com solução alcoólica e colocar as luvas esterilizadas. Na sala de preparação, começa por desinfetar as luvas e, de seguida,

limpa a câmara com álcool isopropílico a 70%. Após a desinfeção, o farmacêutico pode recolher o material colocado no tabuleiro do “transfer” e dispô-lo na câmara de forma a não perturbar o fluxo de ar. Durante a manipulação deve adotar-se a técnica asséptica e deslocar os materiais apenas num sentido, ou seja, o material a usar deve entrar na câmara por um lado e ser movido para o outro lado depois de usado, para evitar trocas entre o material usado e por usar. Após a diluição/reconstituição do citotóxico, este é embrulhado em papel de alumínio, identificado com o rótulo já mencionado e colocado novamente no “transfer”, para ser recolhido pelo farmacêutico que se encontra no exterior do sistema modular, que vai ainda colocar a sinalética em função de agressividade tecidual do medicamento (vesicante, irritante ou citotóxico).

Antes de abandonar a sala, o farmacêutico deve limpar novamente a zona de trabalho da CFALV e colocar o material corto-perfurante utilizado durante a manipulação em bioboxes (contentores de plástico rígido estanques) que se encontram na sala de preparação, e o material não cortante (incluindo o EPI) num saco de cor vermelha para que sejam incinerados. O papel utilizado no acondicionamento secundário de citotóxicos e os invólucros das seringas podem ser depositados no lixo doméstico (saco de cor preta).

Após o citotóxico preparado estar devidamente identificado, é colocado num saco transparente, com uma cópia do formulário de citotóxicos, e toda a medicação referente ao protocolo de quimioterapia do doente (incluindo a pré-medicação) é colocada num saco autoadesivo apropriado o transporte de citotóxicos. Logo que a medicação esteja preparada, o motorista responsável por a transportar até ao Hospital de Dia é contactado, fazendo-a chegar ao seu destino final, sempre armazenada numa maleta hermética estanque, devidamente identificada com a designação “Transporte de Citotóxicos”. Quando chega ao Hospital de Dia, o enfermeiro que recebe a medicação deve anotar as horas da sua receção e assinar o duplicado do formulário de citotóxicos.

A centralização da preparação de citotóxicos permite reduzir desperdícios de medicação, sendo que, uma das estratégias passa por colocar à parte na CFALV frascos com remanescentes de medicamentos cuja estabilidade seja de algumas horas, para que, caso se prepare mais medicação com o mesmo princípio ativo, possam ser reaproveitados. Dada a importância que os SFH do CHUCB atribuem à racionalização de recursos, o Setor de Farmacotecnia tem como indicador de qualidade monitorizar, em valor, o aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados. No final do dia são imputados os consumos ao stock do armazém 13, são arquivados os

formulários de citotóxicos, por doente, e é atualizado o documento onde se efetua o seguimento farmacoterapêutico para cada doente.

Dada a perigosidade dos medicamentos citotóxicos, todos os profissionais dos SFH devem conhecer o modo de utilização do kit de derrames de citotóxicos bem como a sua localização (sala de preparação de estéreis, zona de armazenamento da sala de preparação de estéreis, zona de receção de encomendas e no aprovisionamento).

Enquanto estagiária no Setor de Farmacotecnia pude observar todo o processo de validação e preparação de vários protocolos de quimioterapia, dar assistência ao farmacêutico encarregue de preparar o citotóxico e colaborar na seleção de medicamentos e soluções de diluição/reconstituição. Auxiliei também no preenchimento do documento de seguimento farmacoterapêutico, no arquivo de documentação, na reposição do stock afeto ao armazém 13 e no registo de pressão e temperatura das salas limpas.

5.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica

A nutrição artificial de macro e micronutrientes por via intravenosa é uma solução crucial nos doentes incapazes de satisfazer as suas necessidades nutricionais por via oral ou entérica. Para que esta alternativa seja segura é essencial garantir a esterilidade do processo de reconstituição e aditivização das Bolsas de Nutrição Parentérica (BNP). Assim, a preparação de BNP deve ocorrer num sistema modular de salas limpas Misterium®, tal como acontece com os medicamentos citotóxicos. O sistema modular destinado à preparação de BNP é também constituído por uma pré-sala, onde o operador se equipa e efetua a higiene e desinfeção das mãos e por uma sala de preparação, onde está localizada a Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal (CFALH), de classe I. A CFALH está equipada com um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação, permitindo a reconstituição e aditivização das BNP, com um risco de contaminação microbiológica diminuído. A principal diferença entre este sistema modular e aquele utilizado na preparação de citotóxicos é o facto de ambas as áreas possuírem uma pressão positiva relativamente à pressão atmosférica. Desde modo, a pressão na pré-sala e na sala de preparação deve estar entre 1-2 mmH₂O e 3-4mmH₂O, respetivamente, e a temperatura deve ser sempre inferior a 25°C. Todos estes parâmetros devem ser registados diariamente em impresso próprio, antes de se iniciar qualquer preparação.

Tal como foi referido para os sistemas modular de preparação de citotóxicos, também no sistema modular de nutrição parentérica, se deve ter o cuidado de ligar a câmara 30

minutos antes de se iniciar a preparação e desligá-la 20 minutos depois de terminar, bem como, minimizar ao máximo as entradas e saídas.

A preparação de qualquer BNP tem sempre de ser precedida de uma prescrição médica informatizada e posterior validação por um farmacêutico. De seguida, o farmacêutico emite a ficha de preparação e o rótulo onde deve constar o número de preparação, a identificação do doente (nome e número de processo), a identificação do SC onde está internado o doente, a data de administração, a descrição qualitativa e quantitativa dos constituintes, o ritmo de perfusão, o volume total da preparação, a data e hora da preparação, o prazo de utilização, as condições de conservação, a rúbrica do operador e a via de administração (via central ou periférica), que deve vir realçada a cor. No rótulo existe ainda um espaço destinado ao registo, pela equipa de enfermagem, da data de início de administração.

Após reunir as bolsas, aditivos e material necessário, e registar os respetivos lotes no sistema informático, o farmacêutico pode colocar tudo num tabuleiro metálico, pulverizar com álcool etílico a 70% e colocar no “transfer”, cujo sistema de segurança é igual ao da unidade modular de preparação de citotóxicos.

O farmacêutico encarregue de preparar as bolsas deve colocar o EPI (touca, máscara, cobre-pés e bata esterilizada) na pré-sala, para depois poder entrar na sala de preparação. Antes de iniciar a preparação da bolsa, propriamente dita, deve desinfetar as luvas e a câmara utilizando compressas esterilizadas embebidas em álcool isopropílico a 70%. A técnica de reconstituição e aditivação de BNP tem ligeiras alterações consoante o tipo de bolsa a ser utilizado, no entanto, tem sempre de ser utilizada a técnica asséptica e as instruções dadas pelo laboratório fornecedor.

As bolsas utilizadas pelo CHUCB são BNP standard, comercializadas pela indústria farmacêutica, em que os diversos tipos de macronutrientes estão compartimentados. Estas bolsas são constituídas por uma composição predefinida de solução de glucose e eletrólitos, emulsão lipídica e solução de aminoácidos, que se encontram em três compartimentos individualizados, separados por zonas seladas que se rompem aquando da sua preparação, para misturar os componentes.

As principais diferenças entre os diversos tipos de BNP disponíveis no CHUCB residem no aporte calórico, na composição quantitativa, no prazo de validade após a sua reconstituição e na via de administração. De forma simplificada, as BNP podem ser divididas em dois tipos: bolsas centrais (ex: Smofkabiven®), que apenas se destinam a ser administradas em veias centrais devido ao elevado valor de osmolalidade, e as

bolsas periféricas (ex: NuTRIflex® Lipid peri), indicadas para administração em veias periféricas, podendo também ser administradas em veias centrais.

Tendo em consideração as necessidades de cada doente, por vezes, é necessário aditivar as BNP com outros componentes, como oligoelementos ou vitaminas. A decisão de aditivar ou não a BNP parte sempre do médico, no entanto, é indispensável que o farmacêutico assegure a inexistência de incompatibilidades entre os vários componentes e verifique se o tipo de aditivos e as quantidades prescritas estão dentro do que está recomendado pelo fabricante.

Após reconstituição e, caso necessário, aditivação da BNP, esta deve ser sempre homogeneizada e inspecionada cuidadosamente de forma a assegurar a integridade física da embalagem e verificar se existem partículas em suspensão, precipitados ou separação de fases. Caso a bolsa seja considerada conforme, pode ser colocada de novo no “transfer”, para que se inicie a limpeza da zona de trabalho. Já no exterior do sistema modular, a BNP é colocada num saco fotoprotetor, rotulada e acondicionada na câmara frigorífica, até ser transportadas ao SC requisitante, por um AO. Após a sua reconstituição, as bolsas têm uma validade de 6 a 7 dias, se conservadas no frio, e 24 a 48 horas, se permanecerem à temperatura ambiente. Esta validade relativamente alargada dá ao farmacêutico alguma margem de tempo para tentar um reaproveitamento da mesma para outro doente, junto de um médico prescritor, caso não chegue a ser utilizada pelo doente para o qual estava originalmente prescrita. Caso o reaproveitamento da bolsa se concretize, a BNP tem de ser rotulada com o nome do novo doente e imputada no sistema informático ao novo doente.

Enquanto estagiária no setor de farmacotecnia do CHUCB, pude acompanhar todo o processo de validação e preparação de BNP. Tive ainda a oportunidade de efetuar a reconstituição e aditivação de BNP da NuTRIflex® Lipid peri, sob supervisão farmacêutica.

5.1.3. Controlo Microbiológico

A maioria das preparações efetuadas nas unidades modulares de salas limpas do Setor de Farmacotecnia do CHUCB é destinada à administração parentérica, o que implica que os doentes sujeitos a este tipo de terapêuticas tenham um maior risco de infeção, caso não sejam tomadas as devidas precauções durante a manipulação destes medicamentos. Para que o Setor de Farmacotecnia consiga garantir a esterilidade das preparações ali efetuadas e certificar que estão a ser asseguradas as condições de assepsia, são realizados, com periodicidade definida, controlos microbiológicos. No

setor de farmacotecnia do CHUCB, os ensaios de controlo microbiológico são efetuados tanto na CFALV como na CFALH, bem como nos produtos obtidos da preparação de citotóxicos e aditivação de BNP. Os ensaios de controlo microbiológico podem ser divididos em quatro tipos: controlo de superfície, controlo das “dedadas de luvas”, controlo de produto e controlo de ar passivo. Existe, ainda, um controlo de ar ativo que é feito, periodicamente, por uma empresa externa.

O ensaio de controlo de produto consiste em recolher, semanalmente, amostras de preparações de citotóxicos e de BNP reconstituídas e aditivadas, para que a sua esterilidade possa ser comprovada no laboratório de patologia clínica. Assim, após reconstituição e aditivação de uma BNP selecionada aleatoriamente são recolhidas 2 amostras de 5 mL. Para as preparações citotóxicas não é avaliado diretamente o produto citotóxico, devido ao risco a que os operadores envolvidos na análise da amostra estariam expostos, optando-se por avaliar uma amostra de água para preparações injetáveis com cloreto de sódio 0,9%. Dentro da CFALV são abertas ampolas de cada um dos componentes e, após alguns segundos de exposição ao ar da câmara, são recolhidas em seringas duas amostras de 5mL, contendo cada uma 2,5 mL da água para preparações injetáveis e 2,5 mL de cloreto do sódio a 0,9%, simulando a técnica de preparação de um citotóxico.

Para efetuar o ensaio de controlo das “dedadas de luva”, o operador pressiona ligeiramente os dedos da mão, com as luvas colocadas, numa caixa de *Petri* contendo meio de gelose sangue. Deve utilizar-se uma caixa de *Petri* para a mão esquerda e outra para a mão direita e efetuar o ensaio na CFALV e na CFALH. O controlo de superfície é realizado fazendo passar uma zaragatoa embebida em meio de cultura em dois pontos da superfície das duas câmaras de fluxo laminar e das duas salas limpas. Nas câmaras de fluxo laminar, uma das zaragatoas toca num local fixo onde decorre a maior parte da manipulação (no centro da superfície de trabalho) e a outra toca numa local variável conforme o esquema pré-estabelecido, e ambas são colocadas num tubo estéril. Nas salas limpas, faz-se passar a zaragatoa numa parede, alternando-se também as paredes analisadas. Os ensaios de controlo de “dedadas de luvas” e de superfície são efetuados quinzenalmente, de forma alternada, para que em cada semana seja realizado um deles, e todas as amostras são enviadas para o laboratório de patologia clínica do CHUCB.

Em relação ao controlo de ar passivo, este consiste em expor, quinzenalmente, duas placas de *Petri* de gelose sangue ao ar das duas câmaras de fluxo laminar e das duas salas limpas, durante quatro horas. Uma das placas fica aberta para que ali fiquem depositados possíveis microrganismos em suspensão e outra fica fechada para que sirva

de controlo negativo. Todas as amostras são enviadas ao laboratório de patologia clínica que, posteriormente, envia à farmácia os resultados das análises efetuadas.

Os resultados de todas as análises efetuadas nas amostras ficam arquivados nos SFH do CHUCB, pois estes ensaios constituem indicadores de qualidade do Setor de Farmacotecnia. Sempre que seja detetada alguma contaminação, o controlo microbiológico deve ser repetido, para descartar contaminação cruzada. Se se confirmar a contaminação, esta deve ser comunicada ao Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA).

Dada a importância do controlo microbiológico na garantia de qualidade das preparações realizadas no setor de farmacotecnia, durante a minha permanência neste setor pude assistir ao processo de recolha de algumas amostras e todos os ensaios me foram explicados detalhadamente.

5.2. Preparação de Manipulados Não-Estéreis

A preparação de Medicamentos Manipulados Não-Estéreis (MMNE) no CHUCB é efetuada seguindo as Boas Práticas descritas na Portaria nº. 594/2004 de 2 de Junho.³¹ A preparação de MMNE é da responsabilidade do TSDT afeto ao Setor de Farmacotecnia, no entanto, todas as etapas são sujeitas a supervisão e validação farmacêutica. O laboratório de farmacotecnia é o local especificamente concebido para a preparação de MMNE, pois é onde se encontra todo o material de laboratório, matérias-primas e equipamentos necessários à sua preparação. No laboratório de farmacotecnia, a bancada de preparação, zona de lavagem, estufa de secagem e bancadas de arrumação de material encontram-se divididas em duas zonas, consoante o material apoie a preparação de medicamentos manipulados de “Uso Interno” (sinalizado com cor verde) ou “Uso Externo” (sinalizado com cor vermelha), para que o risco de eventuais contaminações cruzadas seja minimizado.

A preparação de um MMNE deve sempre ser precedida de uma prescrição médica, de um pedido de um SC para reposição de stock, ou de um pedido de um setor dos SF, geralmente do Setor de Ambulatório. A prescrição médica, tanto para doentes de internamento como para doentes de ambulatório, tem ainda de ser sujeita a validação por um farmacêutico afeto ao Setor de Farmacotecnia, que deve confirmar se as dosagens estão corretas e se todas as matérias-primas são compatíveis.

A partir da aplicação informática SGICM é possível obter as fichas técnicas de preparação de todos os MMNE passíveis de preparação no CHUCB. Após validação farmacêutica, o TSDT responsável por preparar o manipulado, pode imprimir o rótulo

do medicamento manipulado em duplicado e a ficha de preparação. A ficha de preparação guia o TSDT em todo o processo de preparação e garante a qualidade do MMNE, pois é onde constam o nome da preparação e quantidade necessária, a data de preparação, o número de guia/lote, o SC para o qual se destina o manipulado, as matérias-primas a utilizar e respetivos lotes, prazos de validade, laboratórios fornecedores e quantidades necessárias, as quantidades pesadas, acompanhadas das rubricas do TSDT e farmacêutico supervisor e da data, a técnica de preparação descrita por etapas, o material de embalagem necessário ao acondicionamento, os ensaios a efetuar no final da preparação, o prazo de validade e as condições de conservação.

Antes de dar início à preparação, o TSDT deve estar equipado com luvas, bata, máscara e touca, selecionar todo o material e matérias-primas que necessita, verificar a limpeza da zona de trabalho, e do material e equipamentos necessários, e assegurar que estão aptos a utilizar. Ao longo da preparação do manipulado, o operador deve ir preenchendo ficha técnica de preparação, para que nenhuma etapa seja esquecida e, quando terminar, deve efetuar os ensaios de verificação indicados (características organolépticas, odor, aspeto, pH e quantidade produzida). Caso todos os aspetos estejam em conformidade, pode proceder-se ao acondicionamento e rotulagem da preparação, bem como, ao arquivo do rótulo e ficha de preparação. O rótulo deve apresentar a denominação do MMNE (DCI, forma farmacêutica e dosagem), identificação da instituição, composição quantitativa e qualitativa, posologia, via de administração, data de preparação, prazo de validade, condições de conservação, número de lote, precauções e cuidados, identificação do doente (caso não seja destinado a reposição de stock), SC requisitante e etiqueta com a indicação de “USO EXTERNO” em fundo vermelho, caso se aplique. No rótulo é ainda aplicado um pictograma que identifica o grau de toxicidade do manipulado (verde para formulações com toxicidade reduzida, amarelo para toxicidade intermédia e vermelho para toxicidade elevada) e auxilia a diferenciação de embalagens idênticas que contêm medicamentos manipulados diferentes.

Após finalização do processo de preparação, um farmacêutico afeto ao Setor de Farmacotecnia deve validar o produto final, com base nas especificações que constam na ficha de preparação. Sempre que se rececionam matérias-primas, o farmacêutico deve também conferir o boletim de análises de forma a assegurar que estão em conformidade com as exigências da Farmacopeia Portuguesa e/ou Europeia, sendo esta também uma etapa da validação farmacêutica de MMNE. Após validação e aprovação, dá-se saída da preparação na aplicação informática e o MMNE segue para a distribuição.

Também os MMNE estão sujeitos a uma monitorização apertada de qualidade e, por esse motivo, mensalmente, é avaliada a qualidade microbiológica de amostras de três preparações efetuadas durante esse mês. As preparações são analisadas por uma empresa externa que colabora com o hospital no controlo de qualidade microbiológica (Labfit). A monitorização do controlo de qualidade microbiológica dos MMNE constitui um indicador de qualidade do Setor de Farmacotecnia, através da contabilização do número de não conformidades relativamente ao número total de preparações.

Durante o meu estágio no Setor de Farmacotecnia pude auxiliar o TSDT na preparação do medicamento manipulado não estéril “Suspensão de Nistatina”, destinada a ser dispensada no Setor de Ambulatório a doentes com candidíase oral causada por tratamentos de radioterapia e quimioterapia.

5.3. Produção de Água Purificada

Os SFH do CHUCB estão equipados com um purificador de água, que se encontra no laboratório de farmacotecnia. A água purificada é a única matéria-prima produzida pelos SFH do CHUCB, no entanto, esta água apenas é utilizada para a produção de MMNE de uso externo. Para as preparações de uso interno, apenas se usa água para preparações injetáveis produzida industrialmente, por não ser possível assegurar que a água purificada no CHUCB cumpra os requisitos de qualidade e segurança exigidos neste tipo de preparações.

5.4. Reembalagem de Medicamentos

A reembalagem de medicamentos é uma alternativa para acondicionar individualmente e rotular medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), que são comercializados em embalagens multidose, ou comprimidos que não são disponibilizados pela indústria nas dosagens prescritas, necessitando de fracionamento. Este processo permite reduzir o tempo que o enfermeiro dedica à preparação da medicação a administrar, reduzir o risco de contaminação da medicação, minimizar o risco de erros de administração e possibilitar uma melhor gestão de recursos, garantindo a identificação (DCI, dosagem, prazo de validade e lote) e proteção do medicamento reembalado dos agentes ambientais. A reembalagem é um processo essencial para assegurar que os medicamentos estão facilmente disponíveis para serem distribuídos através do Setor da Dose Unitária ou do Setor de Ambulatório, na dosagem certa prescrita pelo médico e devidamente identificados.³² No CHUCB o responsável pela reembalagem de medicamentos é o TSDT associado ao Setor de Farmacotecnia,

sob supervisão farmacêutica. Os farmacêuticos e TSDT devem assegurar a segurança e qualidade da medicação reembalada.

A reembalagem é efetuada num local especificamente desenhado para este processo, a sala de reembalagem, que se encontra dividida em diversas áreas (área de desblisteramento e fracionamento, área de reembalados não conferidos e área de reembalados conferidos) e está equipada com dois sistemas de reembalagem, que permitem uma maior celeridade no processo.³² Deste modo, os SFH do CHUCB possuem uma Máquina Semi-Automática de Reembalagem (MSAR) e uma máquina automática de reembalagem, a FDS, que asseguram a estanquicidade e proteção da medicação da luz (apenas a MSAR) e do ar, de modo a preservar sua integridade, higiene e atividade farmacológica.³²

A MSAR é utilizada na reembalagem de cápsulas e comprimidos, inteiros ou fracionados, que têm na sua constituição princípios ativos citotóxicos, dada a maior facilidade na limpeza e desinfeção deste aparelho, e/ou fotossensíveis, pois possibilita a utilização de um revestimento fotoprotetor. A FDS pode auxiliar o processo de reembalagem de cápsulas e comprimidos, inteiros ou fracionados, não citotóxicos e não fotossensíveis, sendo utilizada em todos os outros medicamentos reembalados no CHUCB, devido à maior rapidez e à funcionalidade de rotulagem automática das embalagens individuais. Nenhum dos aparelhos pode ser utilizado na reembalagem de medicamentos termolábeis, pois ambas usam calor para selar as saquetas.

Antes de dar início ao processo de reembalagem, o TSDT deve estar devidamente equipado com bata, touca, máscara e luvas e assegurar a limpeza e desinfeção da superfície de trabalho, de todo o material utilizado (ex: bisturis) e de todas as cassetes/pratos dos equipamentos, com álcool isopropílico a 70%. Apenas deve ser reembalado um tipo de princípio ativo de cada vez e do mesmo lote, não sendo permitida a presença de outros medicamentos perto da área de trabalho para evitar erros e contaminações cruzadas.³²

Posteriormente, deve proceder-se ao desblisteramento dos comprimidos/cápsulas, caso seja necessário, e avaliar se o medicamento se encontra em boas condições (não apresenta defeitos de fabrico ou deteriorações provocadas pela humidade, luz ou choque mecânico). O fracionamento de medicamentos, caso seja necessário, deve ser realizado recorrendo a um bisturi, cuja lâmina deve ser substituída sempre que se fracionam princípios ativos diferentes, e só depois de ser garantido que este processo não altera as propriedades farmacocinéticas do medicamento. Após a colocação da medicação nos compartimentos dos aparelhos destinados a esse efeito, dá-se início à

reembalagem propriamente dita, seguindo as instruções de funcionamento de cada equipamento. No fim retira-se a medicação de área de reembalagem e repetem-se as operações de limpeza.

O TSDT deve introduzir no software da FDS o lote, laboratório e a quantidade do medicamento a reembalar. Deve ainda validar se a validade está correta, uma vez que a FDS, atribuiu automaticamente uma validade de 6 meses contada a partir da data de enchimento, e esta deve ser alterada manualmente para a data de validade original, caso a validade remanescente, seja inferior a este período. Como a MSAR não rotula automaticamente os medicamentos, é necessário imprimir etiquetas autocolantes, com DCI, dose, lote, validade, laboratório fabricante, identificação do hospital e número de unidades reembaladas, e rotular cada unidade manualmente.

Se os medicamentos reembalados estiverem fracionados, é inserido em cada unidade um autocolante com um pictograma identificativo da fração, associado às cores do semáforo, para diferenciar as frações e reduzir o risco de troca, estado a cor vermelha associada a dois terços, cor amarela a metades e cor verde a um quarto ou um terço.

Posteriormente, o TSDT confere a manga, verificando se as saquetas se encontram íntegras e se todas contêm uma unidade. Se tudo estiver correto, a manga, acompanhada da cartonagem do medicamento reembalado, é colocada na área de reembalados não conferidos onde ficam em quarentena até que seja efetuada a sua validação por um farmacêutico.

Por fim, um farmacêutico afeto ao Setor de Farmacotecnia, deve validar o processo de enchimento da FDS, verificando o relatório diário de enchimento emitido automaticamente pela máquina, e o produto final obtido da FDS e MSAR. Ao validar o produto final, o farmacêutico verifica integralmente a manga do medicamento reembalado, confere a presença de todos os elementos do rótulo da saqueta e compara com a informação contida na cartonagem do medicamento original (DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote, laboratório fornecedor, código de barras (FDS) e validade do medicamento de origem e do medicamento reembalado, bem como, o número de unidades reembaladas) e verifica quem foi o técnico responsável pela operação.³² A cartonagem do medicamento e uma saqueta vazia são anexadas à folha de registo de reembalagem, como prova irrefutável dos enchimentos efetuados. Caso não se detetem não conformidades, as mangas são colocadas área de reembalados conferidos, estando prontas para serem distribuídas.³²

Todas as não conformidades devem ser reportadas a um farmacêutico, caso não tenham sido detetadas por este profissional, registadas em impresso próprio e corrigidas. Os impressos onde ficam registadas as não conformidades devem ser analisados por um farmacêutico, pois o processo de reembalagem tem como indicadores de qualidade a monitorização das não conformidades na inserção de dados para carregamento da FDS, das não conformidades na manga da FDS e das não conformidades na reembalagem (FDS e MSAR).

Durante a minha passagem pelo Setor de Farmacotecnia, pude observar a auxiliar o TSDT em todo o processo de reembalagem com recurso à FDS e acompanhar o farmacêutico no respetivo processo de validação.

6. Farmácia Clínica

A farmácia clínica veio ampliar a variedade de atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar, de modo a tirar o máximo proveito do seu conhecimento altamente qualificado nas áreas de farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica. Assim, verificou-se uma mudança de paradigma, na medida em que, o farmacêutico hospitalar deixou de se dedicar apenas à dispensa de medicação, e passou a assumir uma atitude mais interventiva e ativa, focada no doente e na prestação cuidados farmacêuticos, com mais segurança e qualidade. Para isso, o farmacêutico hospitalar tem de integrar equipas multidisciplinares para que possa acompanhar o doente nos SC, e prestar apoio contínuo a todos os profissionais de saúde que com ele contactam, de forma a atingir resultados que privilegiem a qualidade de vida do doente.¹ As atividades da farmácia clínica incluem: a promoção da utilização do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, o controlo do tempo de antibioterapia e de utilização de antibióticos de uso restrito, o acompanhamento da nutrição artificial, a integração em visitas/reuniões clínicas, a monitorização dos níveis séricos de fármacos, a implementação de atividades de farmacovigilância, a monitorização da adesão à terapêutica e o fornecimento de informação sobre medicamentos aos profissionais de saúde ou diretamente a doentes de ambulatório (por exemplo, através da elaboração da *Newsletter* dos SFH).³³ Ao longo do meu estágio nos SFH tive a oportunidade de acompanhar e participar na maioria destas atividades e, por esse motivo, serão descritas com mais detalhe ao longo das próximas secções.

6.1. Farmacovigilância

A farmacovigilância engloba o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, registo, compreensão, prevenção e avaliação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Este conceito surgiu da necessidade de vigilância pós-comercialização dos medicamentos e produtos de saúde de forma a determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade das RAM, bem como detetar RAM raras ou de aparecimento tardio. Desta forma, foi criado em 1992 o SNF, com o intuito de avaliar de forma permanente a relação benefício-risco dos medicamentos em condições normais de utilização, melhorar a sua qualidade e segurança e fomentar ações de formação para minimizar os riscos da sua utilização.^{33,34} É coordenado pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED e constituído por dez Unidades Regionais de Farmacovigilância que avaliam, nas áreas geográficas dos respetivos conselhos, as notificações de RAM ocorridas. O SNF conta ainda com a colaboração imprescindível dos profissionais de saúde, responsáveis por notificar, com a maior brevidade possível, qualquer suspeita de reação adversa decorrente do uso de medicamentos, através do Portal RAM ou preenchendo o formulário de notificação disponível no site do INFARMED, que deverá ser enviado para o SNF ou URF.

Dada a inovação e agressividade de muitos dos fármacos utilizados nos hospitais, estes devem constituir unidades de Farmacovigilância. No CHUCB, todos os profissionais de saúde devem ser proativos na identificação de reações adversas, bem como na posterior notificação através do preenchimento de um impresso que é enviado para a Unidade de Farmacovigilância Local. O contributo dos farmacêuticos hospitalares ao longo de todo o processo é de extrema importância, ao fornecer informação e auxiliar os utentes e profissionais de saúde no procedimento inerente ao ato de notificação, para que esta seja o mais completa possível.^{1,2}

A farmacovigilância pode ser classificada em dois tipos: Farmacovigilância passiva e Farmacovigilância ativa. A farmacovigilância passiva (ou reativa), tem por base a notificação espontânea de RAM por indicação do doente ou deteção casual por parte do profissional de saúde que o acompanha. Apesar de continuar a ser o mais utilizado, este sistema apresenta como principal desvantagem, a subnotificação das suspeitas de RAM que se traduz num atraso na geração de sinais de risco e ausência de correspondência com a realidade dos efeitos adversos. A farmacovigilância ativa, pressupõe uma intervenção pró-ativa e próxima do doente, com o objetivo de detetar e notificar reações adversas. A implementação do Sistema de Farmacovigilância Ativa no CHUCB tem como objetivo a identificação de áreas de incerteza importantes, nomeadamente,

medicamentos para os quais não se dispõe ainda dados de segurança robustos (medicamentos sujeitos a monitorização adicional), medicamentos de alto risco e medicamentos introduzidos recentemente no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, e a execução de medidas para minimizar essas incertezas. Para isso, os SFH selecionam, anualmente, um conjunto de fármacos que vão ser sujeitos a farmacovigilância ativa, com base nos critérios previamente descritos. Cada setor dos SFH têm um conjunto de fármacos sob farmacovigilância ativa e é responsável por rever anualmente a lista de medicamentos a monitorizar e atualizá-la com base na informação obtida no ano anterior. Os farmacêuticos de cada setor identificam e vigiam de forma ativa todos os doentes a quem foi administrado algum dos medicamentos monitorizados, podendo intervir junto do doente, do seu médico ou enfermeiro, questionando sobre eventuais efeitos indesejáveis sentidos. Sempre que é efetuada farmacovigilância ativa a um doente, é registado num impresso específico para o efeito o nome do doente, o número de processo, a idade, o DCI, o nome comercial, a posologia, o lote, o início do tratamento, a medicação concomitante, o nome do profissional de saúde responsável e a data do registo. Caso se detetem RAM estas devem ser notificadas para o SNF, seguindo o procedimento habitual.

Durante a minha passagem pelo setor da Dose Unitária, tive a oportunidade de efetuar a farmacovigilância ativa do Remdesivir, um antiviral indicado para o tratamento da doença provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em adolescentes e adultos com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigénio. Para efetuar esta monitorização, a história clínica e descrição da evolução dos doentes, durante e após o período de tratamento com o Remdesivir, foi analisada com detalhe para que fossem detetadas possíveis reações adversas. As análises clínicas de cada doente também foram examinadas como o intuito de detetar possíveis alterações coincidentes com o início do tratamento, nomeadamente, elevação das transaminases, dado ser uma reação muito frequente durante o tratamento com Remdesivir. Sempre que se verificava alguma alteração no estado do doente aquando do tratamento, o médico era contactado para que se pudesse esclarecer a situação. Todas as monitorizações efetuadas foram registadas nos impressos próprios para o efeito, onde eram assinaladas as RAM detetadas ou a ausência delas, e reportadas no portal de intervenções. Quando se confirmava a suspeita de RAM, esta era notificada ao SNF, seguindo o processo já descrito. Enquanto estagiária, elaborei também os impressos de farmacovigilância da Tinzaparina e Ceftazidima + Avibactam por via intravenosa, pois, para além dos dados já descritos, devem constar também todas as reações adversas que se encontram referidas no RCM do medicamento, para facilitar o seu preenchimento.

6.2. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica é uma das áreas onde o farmacêutico hospitalar desempenha um papel primordial, já que contribui ativamente para que o doente obtenha o máximo de eficácia terapêutica com incidência mínima de efeitos adversos, através da individualização posológica. Para que isto aconteça, é feita a medição dos níveis séricos de um determinado fármaco de forma a estudar a sua evolução temporal, para que a equipa clínica possa fazer ajustes à dose a administrar, com o objetivo de reduzir o risco de sobredosagem ou subdosagem. Esta monitorização das concentrações farmacológicas séricas é especialmente relevante para medicamentos de margem terapêutica estreita ou com variabilidade de comportamento cinético.² Este serviço é disponibilizado pelos farmacêuticos afetos ao Setor da Dose Unitária, que atualmente realizam a monitorização sérica de três antibióticos: gentamicina, vancomicina e ampicacina.

O processo de monitorização de fármacos pode iniciar-se por solicitação por parte do médico aos SFH ou por sugestão do farmacêutico hospitalar ao médico assistente, sempre que verifique o início de uma terapêutica que incluía os fármacos definidos e se considerar pertinente. De seguida, o médico deve requisitar ao laboratório de patologia clínica o doseamento sérico do fármaco que pretende monitorizar e informar a equipa de enfermagem e o farmacêutico relativamente à data e hora da colheita de amostras. A escolha do horário e dia mais apropriado para efetuar a colheita de amostra depende do fármaco que se pretende monitorizar. Assim, podem ser pedidas concentrações em pico (geralmente uma hora após o início da perfusão), em vale (antes da nova administração) e intermédias. Para além das concentrações séricas, o farmacêutico deve recolher, junto da equipa que está a acompanhar o doente, toda a seguinte informação: idade, peso, altura e género do doente, história farmacoterapêutica (via de administração, dose, frequência, horário de administração, data de início e duração da terapêutica), data e hora de colheita das amostras, data e hora da última administração, informação laboratorial (por exemplo, valores de creatinina), diagnóstico (por exemplo, o tipo de infeção), e informação clínica, se necessário.³⁵ O farmacêutico recorre depois ao programa informático *Abbottbase Pharmacokinetic System* para efetuar a interpretação dos resultados analíticos. Os dados do doente, previamente recolhidos, são introduzidos no programa, que vai determinar os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente (volume de distribuição, clearance e tempo de semi-vida) e estimar as concentrações plasmáticas que este vai apresentar para um dado período de tempo. O farmacêutico compara a concentração plasmática estimada com a concentração plasmática real, para perceber se o fármaco está a acumular no

organismo do doente, aumentando o risco de toxicidade ou se, pelo contrário, os valores obtidos estão abaixo do desejado, comprometendo a eficácia da terapêutica. Com base nestas deduções, o farmacêutico simula alterações na dose e/ou intervalo de administração no programa informático, com o intuito de encontrar uma concentração sérica estimada que esteja dentro da janela terapêutica do fármaco. No entanto, na interpretação dos resultados e na otimização da posologia, devem ser tidos em conta outros fatores, como, tipo de patologia, margem terapêutica, resposta ao tratamento (febre, leucócito, PCR), evolução clínica do doente e fatores de risco.³⁵ De seguida, é contactado o médico assistente para que seja comunicado o resultado da monitorização farmacocinética e, caso necessário, apresentada uma proposta de nova posologia, que o médico decide se aceita ou não. Por fim, toda a informação proveniente da interpretação do resultado analítico e toda a informação cedida ao médico, é registada num impresso específico para o efeito, que fica guardado na base de dados dos SFH.

Durante o período de tratamento, com um dos fármacos já referidos, devem ser efetuadas monitorizações frequentes das concentrações séricas, sempre com o conhecimento e concordância do médico que solicitou a monitorização. Deve ser registado número de propostas aceites pelo médico, relativamente às monitorizações realizadas pelo farmacêutico, pois este constitui um dos objetivos de qualidade dos SFH, e pretende-se que esta percentagem seja superior a 90%.

Durante o período que passei no Setor da Dose Unitária, pude observar várias monitorizações efetuadas a doentes a realizar terapêutica com Gentamicina e Vancomicina. Tive também a oportunidade de me familiarizar com a utilização do software *Abbottbase Pharmacokinetic System* e com os critérios utilizados pelos farmacêuticos nas tomadas de decisão de ajuste posológico a sugerir, assim como, colaborar no preenchimento dos impressos. Pude também presenciar várias situações onde houve necessidade de alterar a dose e/ou frequência de administração do fármaco, o que me permitiu perceber o impacto que o farmacêutico hospitalar tem na otimização de terapêutica para estes medicamentos.

6.3. Informação do Medicamento e Intervenção Farmacêutica

A informação sobre medicamentos é uma atividade farmacêutica que assume uma importância cada vez maior, dada a crescente complexidade e número de medicamentos comercializados. O farmacêutico, como especialista do medicamento, é o profissional mais qualificado para advertir o utente e/ou outros profissionais de saúde acerca dos riscos inerentes à utilização do medicamento e produto de saúde, assim como as medidas que devem ser implementadas para reduzir esses riscos e potenciar a sua eficácia.^{1,2}

A cedência de informação pode ser efetuada de forma passiva ou ativa. A informação passiva é relativa à informação transmitida nas respostas às questões colocadas aos farmacêuticos por outros profissionais de saúde. Para facilitar este processo, os SFH dispõem de uma base de dados onde registam todas as questões colocadas pelos profissionais de saúde, juntamente com as respetivas respostas, de modo a poderem facultar respostas mais rápidas quando confrontados com dúvidas previamente esclarecidas. O “Registo de Informação do Medicamento” encontra-se disponível para todos os farmacêuticos do CHUCB em “Microsoft Access”, e em cada registo deve constar a questão formulada, o tipo de questão, a resposta dada e a fonte bibliográfica consultada. Esta deve ser a primeira plataforma consultada sempre que o farmacêutico é confrontado com uma dúvida. Quando se trata de uma questão nova, devem ser feitas pesquisas em várias fontes fidedignas e atuais, de forma a transmitir informação o mais completa possível, realizando sempre uma análise crítica dos dados encontrados. A resposta pode ser dada oralmente ou, preferencialmente, por escrito, sempre numa linguagem clara e acompanhada da bibliografia que sustentou a informação prestada. O número de registos de informações cedidas constitui um objetivo de qualidade, estando definida a meta de 36 registos por ano, e o tempo de resposta às questões constitui um indicador de qualidade, pretendendo-se que seja inferior a 30 minutos.

A informação transmitida pode ainda ser classificada como ativa, quando esta é realizada por iniciativa dos SFH face à identificação de uma necessidade de maior esclarecimento, ou surgimento de algum interesse específico relativo a informação sobre medicamentos. Este tipo de informação pode apresentar-se através da realização de seminários, elaboração de folhetos informativos direcionados aos doentes e produção de publicações que disseminem informação atualizada. O maior exemplo de disseminação deste tipo de informação no CHUCB, é a *Newsletter* quadrimestral, publicada pelos SFH em formato papel e digital (na intranet), com o propósito de divulgar novidades e informações de segurança aos profissionais de saúde do hospital.³⁶ Durante o meu período de estágio, colaborei na produção de ambos os tipos de cedência de informação. No setor na Dose Unitária, colaborei na pesquisa bibliográfica que pretendia dar resposta a uma questão levantada por uma médica, que procurava saber se algum dos fármacos do esquema terapêutico de uma doente tinha levado ao desenvolvimento de um quadro de eosinofilia. Após pesquisa nos RCM de toda a medicação prescrita naquele doente e de artigos científicos relativos a eosinofilia de causa iatrogénica, constatou-se que os fármacos Infliximab e Messalazina estavam associados a essa reação adversa. Esta informação foi transmitida à médica, e todas as fontes bibliográficas que a originaram foram compiladas e encaminhadas à mesma. Por fim, procedi ao registo desta questão na base de dados mencionada. No Setor de

Ambulatório e Setor de Farmacotecnia colaborei na realização e atualização de alguns folhetos informativos.

A intervenção farmacêutica engloba todas as ações do farmacêutico que visam identificar, evitar e resolver problemas associados com a medicação. É importante que as intervenções efetuadas sejam registadas, para que se possa demonstrar, cada vez mais, o impacto do farmacêutico na utilização segura e eficaz do medicamento e avaliar a qualidade e quantidade de trabalho desenvolvido. Foi com esta finalidade que os SFH do CHUCB implementaram um sistema de registo de intervenções farmacêuticas, também em “Microsoft Access”. Todos os farmacêuticos do CHUCB têm acesso a esta base de dados e devem registar as suas intervenções através do preenchimento de vários campos, tais como, designação do medicamento envolvido na intervenção, tipo de intervenção (ex. farmacovigilância ativa, interações medicamentosas, duplicação terapêutica, reconciliação terapêutica), observações, aceitação da proposta, impacto de qualidade, impacto económico e farmacêutico responsável. Durante o período de estágio nos SFH, pude registar várias intervenções farmacêuticas, nomeadamente, em todas as situações onde realizei farmacovigilância ativa e reconciliação terapêutica.

6.4. Acompanhamento da Visita Clínica

A integração em visitas/reuniões clínicas fazem parte das atividades em farmácia clínica, pois dá ao farmacêutico a oportunidade de integrar equipas multidisciplinares e ter um conhecimento mais profundo do quadro clínico dos doentes. As visitas clínicas contam com a presença dos mais variados profissionais de saúde (diretor do SC, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e assistentes sociais), que avaliam, semanalmente, o diagnóstico, situação clínica, historial, terapêutica estabelecida e evolução clínica do doente. Com o contributo de todos os profissionais, é discutida qual a estratégia terapêutica a seguir. Como é expectável, o papel do farmacêutico é determinante na otimização da terapêutica farmacológica dos doentes internados, e por esse motivo, os SFH procuram que esteja sempre presente um farmacêutico nas visitas clínicas. Aos farmacêuticos do Setor da Dose Unitária foi incumbida a responsabilidade de integrar estas equipas multidisciplinares nos SC que realizam visita clínica. Cada SC organiza a visita de forma distinta, de acordo com a sua logística. Nos SC onde não existe visita clínica, propriamente dita, os farmacêuticos dirigem-se periodicamente aos serviços com o intuito de abordar os profissionais de saúde sobre assuntos mais críticos ou que necessitem de esclarecimento, como, a duração dos tratamentos de antibioterapia, ponderar que doentes podem fazer uma mudança de antibiótico por via intravenosa para antibiótico por via oral ou confirmação de stocks.

Infelizmente, a crise pandémica que marcou todo o meu período de estágio, gerou também alterações na logística das visitas clínicas, na medida em que, muitas visitas foram canceladas ou sofreram mudanças no seu modelo inicial. Tendo em conta a importância da visita clínica para que todos os profissionais de saúde que acompanham o doente possam estar em sintonia acerca da situação a tratar, estas transformações podem afetar a qualidade dos serviços prestados, pelo que se verifica uma união de esforços para que estas sejam repostas, progressivamente. Ainda assim, tive oportunidade de assistir a visitas médicas nos serviços de Cirurgia e UCI, onde pude observar de perto o contributo essencial do farmacêutico na melhoria dos cuidados de saúde prestados ao doente.

6.5. Reconciliação Terapêutica

A reconciliação terapêutica é o processo de análise da medicação de um doente, sempre que ocorram alterações na terapêutica, com o propósito de evitar discrepâncias entre a sua medicação habitual e a medicação instituída em cada momento de transição de cuidados, tais como, omissões, duplicações ou doses adequadas. Dado o aumento do risco de problemas relacionados com a medicação quando ocorre uma transição de cuidados intra/inter instituições de saúde, é fundamental que exista uma lista atualizada da medicação de cada doente, disponível para todos os profissionais de saúde, de modo a evitar incidentes decorrentes de informação incompleta sobre a medicação do doente. Assim, a reconciliação terapêutica, deverá ser um processo multidisciplinar, para que todos os profissionais de saúde que contactam com o doente possam contribuir para manter toda a informação acerca da medicação do doente completa e atualizada, promovendo a adesão à medicação e prevenindo incidentes relacionados com a medicação.³⁷

Durante a minha passagem pelo setor da dose unitária, fui desafiada, várias vezes, a realizar a reconciliação terapêutica dos doentes admitidos recentemente num dos SC do CHUCB. O primeiro passo de todo processo consistia na recolha da lista de medicação habitual do doente, e de outras informações relevantes, como alergias ou RAM prévias, recorrendo ao programa informático que dá aos farmacêuticos acesso ao processo clínico do doente, o S-Clinico. De seguida, comparava a lista da medicação habitual do doente com a medicação que estava a ser prescrita durante o internamento. Por fim, caso fossem identificadas discrepâncias, era contactado o médico prescritor. A etapa mais desafiante de todo o processo foi, sem dúvida, a primeira, pois, para um grande número de doentes, a lista de medicação habitual não constava no seu processo clínico ou estava desatualizada. Desta forma, pude contactar de perto com a dificuldade que os

profissionais de saúde experienciam na reconciliação da medicação, em particular, os farmacêuticos hospitalares, que ao terem menos contacto com os doentes internados e familiares, têm menos meios de aceder a esta informação. É inegável, a importância do farmacêutico na gestão efetiva da terapêutica farmacológica, por dispor das competências necessárias para proporcionar um nível avançado de cuidados de saúde. Deste modo, com o intuito de combater esta lacunas e promover a correta comunicação e transmissão de informação entre os profissionais de saúde, os SFH têm vindo a desenvolver um projeto-piloto em colaboração com a Glintt®, que consiste na criação de uma ferramenta informática de apoio à prescrição que permita facilitar o processo de reconciliação terapêutica. Esta ferramenta permite gerar uma lista de medicação no momento da alta, que contenha toda a medicação prescrita para o domicílio e que deve acompanhar o doente na interface com os profissionais de saúde, sendo atualizada em qualquer episódio (internamento, consulta, Hospital de Dia, urgência).³⁸

7. Gestão de Risco: Normas e Sinalética de Segurança para Medicamentos

Devido ao risco de erros de medicação inerente a qualquer processo de gestão de medicamentos, especialmente em ambiente hospitalar, onde existe uma enorme variedade de medicação e uma grande quantidade de profissionais de saúde envolvidos no seu processo de gestão, é essencial adotar medidas que propiciem a redução de erros associados à medicação, de modo a promover a sua utilização correta e segura. Os SFH do CHUCB recorrem ao uso de normas e sinalética de segurança de fácil compreensão para medicamentos que requerem maior cuidado, de forma a alertar todos os profissionais que contactem com o medicamento para o correto armazenamento e manuseamento da medicação, reduzir a ocorrência de erros no momento de preparação e dispensa e assegurar que o doente recebe a medicação no menor tempo possível. Estas normas são aplicadas tanto nos SFH, como em todos os stocks dos SC do CHUCB, sendo o farmacêutico o responsável por dar formação aos restantes profissionais acerca da correta aplicação das mesmas.

Entre os medicamentos que necessitam de um controlo mais rigoroso estão os fármacos fotossensíveis e, por este motivo, devem ser protegidos da luz por revestimento individual de papel de alumínio (que deve estar sempre identificado com rótulos de cor) ou por revestimento do local de armazenagem.³⁹ Para os medicamentos disponíveis em dosagens diferentes e que se encontrem armazenados na mesma gaveta/prateleira, utiliza-se uma sinalética de cores indicativas de dosagem, que fazem alusão a um semáforo, onde a cor vermelha está associada a dosagens mais elevadas, a

cor amarela a dosagens intermédias e a cor verde a dosagens mais baixas. Esta sinalética é transversal a todos os locais onde se encontram armazenados medicamentos, incluindo os stocks de apoio nos SC e os carros de reposição por níveis. Os SFH definiram também uma lista de medicamentos potencialmente perigosos, onde constam medicamentos que possuem um risco aumentado de dano significativo no doente caso ocorram falhas no seu processo de utilização. Dessa lista fazem parte eletrólitos e algumas soluções concentradas, como Gluconato de Cálcio, Glucose a 20% e 30% ou Sulfato de Magnésio, que devem estar sempre sinalizados com o dístico sinal de “perigo” com fundo amarelo e separados dos restantes medicamentos, em armário fechado.³⁹

Outra situação que pode condicionar a utilização segura da medicação, é a disposição na mesma gaveta/prateleira de medicamentos com embalagens idênticas. Para evitar erros na utilização destes medicamentos, estes devem ser sinalizados com sinais de “STOP” sempre que se encontrem acondicionados na mesma gaveta, lado a lado na mesma prateleira ou se verifique proximidade que possa causar confusão (gaveta do lado, gaveta acima ou abaixo).³⁹ Existe ainda um grupo de medicamentos, designado LASA (do inglês *Look-Alike, Sound-Alike*), que tal como o nome indica, são medicamentos que possuem escrita ou fonética semelhantes podendo, por esse motivo, suscitar trocas entre eles. Para reduzir o risco destes medicamentos poderem ser confundidos uns com os outros, estes devem ser identificados tanto no local de armazenamentos como na aplicação informática, com alterações no grafismo da denominação, de acordo com o método “*Tall Man Lettering*”. A aplicação deste método consiste na inserção de letras maiúsculas e sublinhado no meio das designações dos medicamentos com ortografia semelhante.³⁹ Por todos os setores dos SFH, são ainda utilizadas etiquetas que informam todos os profissionais de saúde que armazenam, preparam e administram medicação acerca do seu modo de conservação e de utilização, tais como a indicação “Guardar no Frio” para medicamentos termolábeis e “Dose parcial” para medicamentos reembalados e que se encontrem fracionados. Todas estas normas e sinalética estão descritas e disponíveis em papel ou na intranet, para que possam ser consultadas por todos os profissionais afetos ao CHUCB.

8. Ensaios Clínicos

Os SFH do CHUCB colaboram ativamente na realização de ensaios clínicos, dispondo de um Setor de Ensaios Clínicos (SEC), coordenado exclusivamente por farmacêuticos, afetos a este setor em tempo parcial. Os SFH têm total responsabilidade pelas etapas de receção, armazenamento, preparação, recolha e devolução dos medicamentos experimentais e medicamentos complementares à realização de ensaios clínicos.⁴⁰ Os

farmacêuticos afetos ao SEC devem garantir a segregação do circuito de medicamentos experimentais de todos os outros circuitos implementados nos SFH, elaborar um documento descritivo do circuito e assegurar que todas as etapas que estão sob a sua responsabilidade respeitam as boas práticas clínicas na condução de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, que constam na Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril, decorrente da transposição da Diretiva n.º. 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril. ^{40,41}

Para apoiar o SEC, os SFH possuem um gabinete onde pode ser efetuado o atendimento dos participantes do ensaio clínico. Este gabinete está equipado com armários, que se encontram fechados e que têm acesso restrito, para armazenar medicação e arquivar documentação, e uma câmara frigorífica.

A receção da medicação apenas pode ser feita por um farmacêutico do SEC, que deve sempre registá-la de acordo com os requisitos do protocolo. Deve ser verificado se todos os kits constantes da guia de remessa foram rececionados, a sua validade e se há kits danificados. Alguns medicamentos experimentais vêm acompanhados com um equipamento de medição contínua de temperatura (*data logger*), onde ficam guardadas todas as temperaturas registadas ao longo do transporte. Estes registos devem ser analisados e arquivados pelo farmacêutico e qualquer desvio de temperatura que não esteja dentro dos valores aceitáveis, deve ser comunicado ao promotor do projeto. Posteriormente, a medicação é armazenada de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante. ⁴²

Também para os medicamentos experimentais, a dispensa tem sempre de ser precedida por uma prescrição médica, efetuada num formulário cedido pelo promotor e criado especificamente para cada protocolo. O farmacêutico deve efetuar a dispensa de acordo com a prescrição que receber e registá-la de acordo com o protocolo estabelecido. Dependendo do protocolo estabelecido, a medicação pode ser dispensada diretamente ao doente, ao enfermeiro, ao investigador ou a outro elemento a quem esta função seja delegada. Atualmente, a medicação é levantada nos SFH pelo *Study Coordinator* da empresa contratada pelo CHUCB para colaborar com o hospital na gestão dos ensaios clínicos. O *Study Coordinator* entrega a medicação ao doente, transmite todas as informações necessária acerca da adesão à terapêutica e administração do medicamento e seu uso seguro, e alerta-o para trazer as embalagens vazias e a medicação sobrança na próxima consulta. As embalagens, vazias ou não, são entregues nos SFH para que um farmacêutico afeto ao SEC, proceda à sua contabilização de forma a avaliar a compliance. As embalagens devolvidas são armazenadas no SEC até

serem recolhidas pelo promotor para serem destruídas. Quando o ensaio clínico for encerrado, toda a documentação deve ser organizada e arquivada.⁴²

9. Indicadores e Objetivos de Qualidade

A implementação de sistemas de gestão de qualidade é essencial para assegurar a qualidade dos serviços prestados, assumindo uma importância extrema para garantir a qualidade em saúde. Deste modo, os SFH do CHUCB estabeleceram um sistema de gestão de qualidade, certificado pela Norma ISO 9001:2015, que implica o desenvolvimento, implementação e atualização de vários procedimentos internos que uniformizem as atividades ali realizadas, garantindo a qualidade contínua das mesmas. Existe ainda um conjunto de indicadores e objetivos de qualidade específicos para cada setor, mencionados ao longo do presente relatório de estágio, que são periodicamente monitorizados e permitem mensurar a qualidade dos serviços prestados.

10. Conclusão

A realização do estágio curricular em Farmácia Hospitalar constituiu uma experiência extremamente enriquecedora, que me permitiu constatar a importância da integração do farmacêutico numa equipa multidisciplinar e a imensidão de funções e conhecimentos inerentes a essa responsabilidade.

A longo do meu estágio pude ter uma visão geral do funcionamento dos SFH, ao ter a oportunidade de passar por todos os setores e conhecer todas as funções desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar. Esta experiência concedeu-me a oportunidade única de pôr em prática conhecimentos teóricos de Farmácia Clínica e aprofundar conhecimentos acerca de fármacos/terapêuticas de uso exclusivo hospitalar.

Para finalizar, agradeço a toda a equipa dos SFH do CHUCB por todos os conhecimentos que me transmitiram e por me terem permitido colaborar de forma ativa e autónoma nas tarefas diárias de um farmacêutico hospitalar, competências de extremo valor para o futuro exercício da profissão.

11. Bibliografia

- 1 Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. 2018. 1ª edição.
- 2 Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005.
- 3 Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/> (accessed Oct 6, 2021).
- 4 Apresentação – CH | Cova da Beira. <http://www.chcbeira.min-saude.pt/apresentacao/> (accessed Oct 7, 2021).
- 5 Serviços Farmacêuticos – CH | Cova da Beira. <http://www.chcbeira.min-saude.pt/servicos-clinicos/servicos-farmaceuticos/> (accessed Oct 7, 2021).
- 6 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.27 - Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. 1ª Edição. 2019.
- 7 SPMS - Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde. <https://www.catalogo.min-saude.pt/cec/Publico/Institucional.aspx> (accessed June 10, 2021).
- 8 Gestão da disponibilidade do medicamento - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento#tab5> (accessed June 10, 2021).
- 9 Deliberação nº 1546/2015, de 18 de junho. Diário da República n.º 152/2015 - II Série A. Ministério da Saúde.
- 10 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.10 - Conferência de medicamentos/outros produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos. 3ª Edição. 2020.
- 11 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08 - Armazenamento e Distribuição. 5ª Edição. 2020.
- 12 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.11 - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. 2ª Edição. 2020.
- 13 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.11 - Controlo de stocks, validades e conservação dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos nos Serviços Clínicos. 6ª Edição. 2020.
- 14 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28- Distribuição semi-automática (PYXIS). 2ª Edição. 2017.
- 15 Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, I Série A. Ministério da Saúde.
- 16 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno

- CHCB.PI.FARM.08- Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos. 5ª edição. 2019. DOI:10.1111/srt.12037.International.
- 17 INFARMED. Resumo das características do medicamento: Dabigatrano Etxilato. 2018.
 - 18 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04- Dispensa de medicamentos em ambulatório. 6ª Edição. 2019. .
 - 19 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.COMFT.21- Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, em ambulatório hospitalar. 1ª Edição. 2017.
 - 20 Portaria n.º 48/2016, de 22 de Março. Diário da República n.º 57/2016 - I Série A. Ministério da Saúde.
 - 21 Decreto-Lei n.º 44 204, de 22 de Fevereiro. Diário do Governo n.º 40/1962 - I Série A. Ministério da Saúde e Assistência.
 - 22 Despacho n.º 13447-B/2015, de 20 de Novembro. Diário da República n.º 228/2015. II Série A. Ministério da Saúde.
 - 23 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05- Circuito de medicamentos hemoderivados. 1ª Edição. 2016.
 - 24 Despacho n.º 1051/2000, de 30 de Outubro. Diário da República n.º 251/2000 - II Série A. Ministério da Defesa Nacional e da Saúde.
 - 25 Autorização de Utilização de Lote - INFARMED, I.P.
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote> (accessed April 9, 2021).
 - 26 Decreto-lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República nº18/1993 - I Série A. Ministério da Justiça.
 - 27 Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Diário da Republica nº 236/1994 - I Série B. Ministério da Justiça.
 - 28 Lei n.º 45/96, de 3 de Novembro. Diário da República n.º 204/1996 - I Série A. Assembleia da Republica.
 - 29 Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Diário da Republica n.º 216/1998 - I Série. Ministério da Saúde.
 - 30 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26- Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos. 4ª Edição. 2019.
 - 31 Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República n.º 129/2004 - I Série B. Ministério da Saúde.
 - 32 Serviços Farmacêutico Hospitalares do CHUCB. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01 - Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos. 7ª Edição. 2020. ; : 1–11.

- 33 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31- Farmacovigilância e Farmácia Clínica. 2ª Edição. 2016. .
- 34 Farmacovigilância - INFARMED, I.P.
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia (accessed March 26, 2021).
- 35 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30 - Processo de farmacocinética. 1ª Edição. 2016.
- 36 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.06 - Processo de informação de medicamentos. 1ª Edição. 2016. DOI:10.1016/j.maturitas.2011.04.011.
- 37 Reconciliação da medicação – Normas de Orientação Clínica.
<https://nocs.pt/reconciliacao-da-medicao/> (accessed Oct 9, 2021).
- 38 Notícias. <https://www.compete2020.gov.pt/noticias/detalhe/Proj-17655-MedOn> (accessed March 26, 2021).
- 39 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.36- Normas e sinalética de segurança para medicamentos. 1ª Edição. 2019.
- 40 Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril. Diário da República N.º 75/2014 - I Série. Assembleia da República.
- 41 Diretiva nº 2001/20/CE, do Parlamento e do Conselho, de 4 de Abril.
- 42 Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.33 - Processo de Ensaios Clínicos. 4º Edição. 2018.

Capítulo 3 - Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução

Ao longo dos anos, verificou-se uma mudança de paradigma nos serviços disponibilizados pela Farmácia Comunitária, potencializada pelo desenvolvimento da indústria farmacêutica. O foco deixou de ser a preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas e a atividade farmacêutica passou, progressivamente, a centrar-se no utente.¹ O aumento da consciencialização do impacto dos danos sociais e económicos derivados da morbi-mortalidade associada aos medicamentos e da importância do estilo de vida na prevenção de patologias apresentou-se como uma oportunidade para ampliar o espectro de atuação do farmacêutico, surgindo assim o conceito de Cuidados Farmacêuticos. Os Cuidados Farmacêuticos englobam a cedência e indicação de medicamentos e outros produtos de saúde, a revisão da terapêutica, o seguimento farmacoterapêutico, a promoção da literacia em saúde, a farmacovigilância e o uso racional do medicamento.²

Apesar de a Farmácia Comunitária ter sido forçada a reinventar-se em função das necessidades da sociedade, a confiança, disponibilidade, e competência profissional reconhecidas no farmacêutico comunitário permanecem intactas. Todas estas competências criam uma relação de proximidade com o utente e são fundamentais para que estas unidades de saúde continuem a ser o primeiro local onde os utentes recorrem sempre que têm problemas de saúde e uma das portas de entrada no sistema de saúde.³

Para que o papel do farmacêutico na sociedade continue a ser valorizado, é essencial que a sua intervenção vá além do mero ato de dispensa e inclua a promoção do uso responsável do medicamento e a prevenção da doença e das suas complicações. Isto implica o desenvolvimento de um número cada vez maior de competências e a prestação de cuidados de saúde diferenciados de conhecimento técnico-científico permanentemente atualizado.

Este relatório de estágio surge no âmbito do estágio curricular realizado para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este estágio representa a consolidação e aplicação de todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso e o primeiro contacto em contexto real, daquela que é a atividade de maior visibilidade dos farmacêuticos. A componente de estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Diamantino, localizada no concelho do Fundão, no período compreendido entre 19 de Abril de 2021 e 9 de Julho de 2021, sob orientação

da Dr.^a Natália Craveiro, farmacêutica substituta. Ao longo deste estágio pude conhecer toda a dinâmica da farmácia e experienciar a maioria das atividades inerentes à prática diária de um farmacêutico comunitário, graças ao apoio e dedicação de toda a equipa da Farmácia Diamantino.

2. Legislação Farmacêutica

As entidades responsáveis por regular e apoiar o exercício da atividade farmacêutica em farmácia comunitária são: a Ordem dos Farmacêuticos, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) e o INFARMED. A Ordem dos Farmacêuticos é a associação pública profissional que representa os farmacêuticos portugueses e regula a profissão farmacêutica em território nacional. A esta associação estão atribuídas as funções de colaborar na definição e execução da política de saúde em cooperação com o Estado, defender a dignidade da profissão farmacêutica, fomentar e defender os interesses da profissão, bem como, elaborar o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, que consagra os valores, princípios e normas que orientam a atuação dos farmacêuticos.^{4,5} A ANF representa os proprietários das farmácias comunitárias, tendo como missão defender os seus interesses morais, profissionais e económicos. Esta associação aposta na melhoria contínua dos serviços prestados na farmácia aos cidadãos, levando ao aumento da credibilidade, conhecimento e qualidade das farmácias.⁶ O INFARMED é um organismo público pertencente ao Ministério da Saúde, que tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção de saúde pública, garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos e respetivo acesso aos profissionais de saúde e aos cidadãos.⁷

As Farmácias Comunitárias devem também exercer a sua atividade com base no preconizado no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, que estabelece o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina.⁸

3. Farmácias Holon

O grupo de Farmácias Holon, do qual faz parte a Farmácia Diamantino, constitui uma rede nacional de farmácias geridas de forma independente e autónoma, que partilham a mesma marca, a mesma imagem e a mesma forma de ser Farmácia. Com farmácias em todas as dezoito capitais de distrito, este projeto beneficia um ambiente sinérgico, que mais do que potencializar a rentabilidade da farmácia, possibilita a implementação de uma visão comum baseada na prestação de um serviço de excelência, cada vez mais diversificado, sempre centrado na qualidade de vida do utente.⁹

Com o objetivo de uniformizar os serviços prestados, sem prescindir de um atendimento personalizado a cada doente, o grupo criou um portal de farmácias Holon, onde todos os profissionais de saúde podem aceder a um conjunto de documentos, como protocolos de aconselhamento e dispensa, para orientar o aconselhamento e esclarecer dúvidas a qualquer momento. Este portal possui ainda uma plataforma E-learning, que associada às diversas formações organizadas pelo grupo, possibilita a melhoria contínua dos serviços prestados ao dotar a equipa de informação de rigor científico e constantemente atualizada.

Considerando a necessidade crescente de transformar o conceito de farmácia comunitária enquanto local que se resume à dispensa de medicamentos, as Farmácia Holon criaram uma filosofia que tem o bem-estar da população como prioridade primordial, e que se concretiza na disponibilização de um conjunto de serviços complementares de saúde inovadores. Para responder de forma efetiva às necessidades da população, os Serviços Holon assentam numa equipa de prestadores de serviços multidisciplinar e altamente qualificada, que inclui nutricionistas, podologistas e enfermeiros.⁹

Esta abordagem holística, que valoriza o papel da educação e da prevenção na melhoria da qualidade de vida de população, traduz-se também no desenvolvimento de um grande número de projetos de intervenção na comunidade (como palestras, rastreios e ações de sensibilização) e na renovação da forma de comunicar, nomeadamente através da Revista H (exclusiva das Farmácias Holon) ou através das redes sociais.

Um outro projeto inovador das Farmácias Holon passou pela criação de uma linha de produtos de saúde da marca Holon (suplementos alimentares, produtos de dermocosmética ou dispositivos médicos) exclusivamente comercializados nas farmácias do grupo, que oferece ao utente uma alternativa mais acessível com um padrão de qualidade elevado, além de contribuir para difundir a marca.

4. Farmácia Diamantino

4.1. Localização, Caracterização dos Utentes e Horário de Funcionamento

A Farmácia Diamantino está localizada na Rua dos Três Lagares, nº16, no centro da cidade do Fundão, distrito de Castelo Branco. Perto da localização da farmácia estão o Hospital do Fundão, o Centro de Saúde, escolas, o recinto do mercado municipal semanal e uma quantidade considerável de comércio local, contribuindo para que a zona ao redor da farmácia seja uma das mais movimentadas da cidade do Fundão. Esta

localização estratégica, faz com que a Farmácia Diamantino esteja facilmente acessível a um público bastante diversificado, tanto a nível etário, como socioeconómico. No período da manhã e início da tarde a fatia de população que recorre à farmácia é tipicamente idosa, polimedicada e com doenças crónicas. Esta tendência é ainda mais marcante nos dias de mercado municipal semanal, segundas-feiras, pois é quando muitos utentes a residir em vilas e aldeias, muitas vezes com uma rede de transportes muito pobre, se deslocam à cidade para fazer as suas compras, incluindo a sua medicação. Estes são, habitualmente, utentes regulares e já fidelizados, dada a relação de cumplicidade e de confiança que estabeleceram com a equipa, e que é potencializada pela longevidade da farmácia, aberta há mais de 30 anos. O final da tarde representa o período de maior movimento, em que o público é maioritariamente constituído por adultos e jovens adultos, que ali se deslocam depois do horário laboral, e apresentam um tipo de situações mais variado. Quando a farmácia está de serviço, o atendimento efetuado no período da noite é geralmente motivado por situações urgentes. Toda esta diversidade de público, faz com que o dia-a-dia do farmacêutico seja desafiante, ao ter de estar preparado para ser confrontado com uma enorme variedade de situações.

O horário de funcionamento é das 8h00 às 20h00 às segundas-feiras (devido à maior afluência à cidade), das 8h30 às 20h00 nos restantes dias úteis e das 9h00 às 13h00 aos sábados. Este horário garante o cumprimento do período de funcionamento semanal mínimo (44 horas) e do período de funcionamento diário (segunda-feira a sexta-feira das 10h às 13h e das 15h às 19) exigido por lei.¹⁰

A cada cinco semanas, durante uma semana (de quinta-feira a quinta-feira da semana seguinte) a farmácia abre à hora habitual e passa a encerrar às 24h. Durante esta semana a farmácia encontra-se em regime de disponibilidade, ou seja, desde a hora de fecho até à hora de abertura do dia seguinte, um membro da equipa legalmente habilitado está permanentemente disponível para atender ao público, sempre que um utente o solicitar, por via telefónica. Uma vez que, o município do Fundão não possui serviços de urgência do SNS, deve sempre existir uma farmácia em regime de disponibilidade, tal com estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de Março.¹¹ Essa responsabilidade é dividida pelas cinco farmácias do município, através do estabelecimento de escalas de turno de regime de disponibilidade, aprovadas pela Administração Regional de Saúde (ARS) territorialmente competente.

É ainda relevante mencionar que a Farmácia Diamantino, Farmácia Holon Covilhã, Farmácia Pedroso, Farmácia S. João, Farmácia Holon Costa da Caparica e Farmácia

Holon Montijo, partilham o mesmo proprietário, levando a uma cooperação entre os colaboradores da Farmácia Diamantino e as equipas destas cinco farmácias.

4.2. Espaço Exterior

Relativamente à área exterior, a Farmácia Diamantino encontra-se facilmente identificada, através de um letreiro com a palavra “Farmácia”, acompanhada pela designação da mesma e de uma cruz verde luminosa característica das farmácias, colocada perpendicularmente à fachada do edifício, tal como preconizado pelo artigo 27º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto.⁸ De forma a cumprir com o enunciado no artigo 28º do Decreto-Lei supramencionado, alterado pelo Artigo 2.º do/a Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto, a Farmácia Diamantino tem também visível do exterior a seguinte informação: nome do diretor técnico, horário de funcionamento da farmácia, serviços farmacêuticos prestados, escalas de turno das farmácias do município durante o mês em vigor, e respetivos contactos.^{8,12}

A Farmácia Diamantino segue ainda as recomendações referidas nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPFCC) ao possuir duas montras que transmitem informações relevantes aos utentes, como campanhas promoção de literacia em saúde.²

Uma outra particularidade essencial para garantir a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes, com foco especial para os cidadãos com mobilidade reduzida ou portadores de deficiência, é o facto de a porta de entrada estar localizada ao nível da rua, sem obstáculos, tal como exigido no artigo 10º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto e nas BPFCC.^{2,8}

4.3. Espaço Interior

A Farmácia Diamantino é constituída por dois pisos, onde se encontram, bem delimitadas, todas as divisões obrigatórias por lei (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado), que cumprem as áreas mínimas estabelecidas no pelo ponto 2 do artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho.¹³ A equipa da Farmácia Diamantino tem também ao dispor as divisões facultativas descritas no ponto 3 do artigo 2º, da Deliberação já mencionada, gabinete da direção técnica, quarto e área técnica de informática.¹³

A zona de acesso aos utentes e a zona de acesso exclusivo aos recursos humanos estão perfeitamente separadas, e serão descritas de seguida. A zona de atendimento ao

público encontra-se no piso 0 e apresenta-se como um espaço amplo, moderno, bem iluminado e ventilado, com o *layout* característico das Farmácias Holon, contribuindo para um ambiente profissional e calmo. Nesta área encontram-se seis balcões de atendimento, em que três deles destinam-se a oferecer uma maior comodidade a utentes com mobilidade reduzida ou que necessitem de um tempo de atendimento mais prolongado, ao permitir que estes se sentem. Todos os balcões estão devidamente distanciados uns dos outros de forma a assegurar a privacidade do utente. Durante o meu período de estágio, todos os balcões de atendimento estavam equipados com placas de acrílico transparente, sendo esta uma das medidas de higiene sanitária implementadas devido à crise pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2. Este elemento é atualmente indispensável nas farmácias comunitárias, pois está especialmente concebido para proteger o doente e o farmacêutico de possíveis infeções, e comprometer o mínimo possível a comunicação entre ambos, tal como recomendado nas BPFFC.² Os balcões dispõem ainda de equipamento tecnológico, atualmente indispensável no processo de dispensa de medicação ou outros produtos de saúde, estando cada um equipado com um computador, um leitor ótico, uma impressora fiscal, uma impressora de etiquetas de posologia e uma caixa registadora. Para utilização nos seis balcões de atendimento estão disponíveis quatro terminais de multibanco móveis, caso este seja o método de pagamento escolhido pelo utente. Nos balcões para atendimento em pé existe uma plataforma de exposição anexada, onde habitualmente são colocados produtos em campanhas de descontos. Como a zona onde está instalado o balcão de atendimento é, geralmente, a área da farmácia onde o utente deposita a sua atenção durante mais tempo, é neste espaço que se colocam muitas vezes cartazes ou folhetos com campanhas de sensibilização ou com as próximas datas dos serviços disponibilizados na farmácia.

Atrás dos balcões de atendimento existem lineares com prateleiras envidraçadas, cuja principal finalidade é a exposição de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), uma vez que, de acordo com a Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro, estes medicamentos devem estar fora do alcance dos utentes, de forma a assegurar que a sua entrega é intermediada por um profissional de saúde qualificado.¹⁴ Nestes lineares estão também dispostos produtos de higiene oral, como pastas e escovas de dentes, e suplementos alimentares. Todos estes medicamentos e produtos de saúde estão organizados e segmentados de acordo com a sua finalidade, para facilitar o trabalho do farmacêutico, quando precisa de fazer o aconselhamento de um deles.

Na zona de espera existem vários lineares e gôndolas, onde estão dispostos os produtos de saúde que podem estar acessíveis ao público, de acordo com a estratégia de

marketing adotada. Nestes lineares os produtos encontram-se também compartimentados de acordo com o fim a que se destinam. Assim, existem lineares dedicados a produtos de dermocosmética, organizados por marcas e por gamas para que se tornem mais apelativos ao público, à sexualidade, onde se encontram os testes de gravidez, preservativos e diversos produtos para lavagem e cuidado da higiene íntima, a produtos de ortopedia, a produtos de cuidado de mãos e pés, a dispositivos médicos, como tensiómetros ou câmaras expansoras, a material de primeiros socorros, a medicamentos e produtos de uso veterinário não sujeitos a receita médica veterinária e a produtos de puericultura. Todas estas categorias estão identificadas na parte superior do linear. Existem ainda dois lineares dedicados à exposição de produtos sazonais onde, durante uma parte considerável do meu estágio, foram expostos protetores solares e repelentes de insetos.

As gôndolas existentes no centro da zona de espera, e por isso, mais expostas aos olhos do público, são também utilizadas para a exposição de produtos sazonais, bem como, produtos com desconto e produtos que passaram a ser considerados de primeira necessidade durante a crise pandémica, como máscaras, luvas, álcool-gel e testes rápidos de antigénio destinados à deteção de infeção por SARS-CoV-2.

Este espaço possui ainda um sistema de senhas numeradas, duas balanças (uma para crianças e outra para adultos), algumas cadeiras para os doentes que tenham maior dificuldade de locomoção e o contentor Valormed. Nas paredes da zona de atendimento é onde se encontra exposto um conjunto de informações úteis para o utente, como uma lista com os serviços prestados e respetivos preços, a informação relativa à existência de um livro de reclamações, o aviso da existência de um sistema de videovigilância, uma placa com o Nome do Diretor Técnico, e a informação da existência de atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, pessoas idosas, grávidas e pessoas com crianças ao colo, como exigido no Artigo 3º do Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de Agosto.¹⁵

Ainda no piso 0, existe uma área mais resguardada onde fica situada a zona de determinação de parâmetros bioquímicos, chamada zona de *check* saúde, e os gabinetes de atendimento personalizado. A zona do *check* Saúde é bastante utilizada para a determinação da pressão arterial ou de parâmetros bioquímicos, dos quais se destaca o perfil lipídico e a glicémia, e por isso está equipada com a maioria do material necessário a estas determinações, nomeadamente, um tensiómetro, o equipamento Callegari™ CR3000, que se baseia na espectrofotometria para a determinação dos parâmetros bioquímicos, e uma centrífuga pequena. Na Farmácia Diamantino existem

três gabinetes de atendimento onde se prestam os mais variados serviços e que têm uma enorme importância sempre que se verifique a necessidade de fazer um atendimento com maior privacidade. Cada um dos gabinetes está equipado para apoiar diferentes serviços, sendo o primeiro destinado ao serviço de podologia e pé diabético, o segundo destinado ao serviço de nutrição e dermofarmácia e o terceiro destinado ao serviço de consulta farmacêutica e administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). Dada especificidade e possível risco associado ao serviço de administração de medicamentos injetáveis e vacinas, este último gabinete está provido de um conjunto de materiais e equipamentos exigidos por lei, dos quais destaco a marquesa reclinável até à posição horizontal, o armário destinado à arrumação de material que possa ser utilizado, contentores para lixo biológico, desinfetante de superfícies e de mãos, álcool a 70%, compressas, luvas, oxigénio e caneta de adrenalina.^{16,17} É também nesta área que se encontram as instalações sanitárias de utilização exclusiva pelos clientes da farmácia.

Na zona interior restrita aos funcionários do piso 0, encontra-se uma área para o armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde e o laboratório. Esta área de armazenamento, é constituída por um módulo de gavetas deslizantes, claramente identificadas de acordo com os produtos que contêm. Este armário destina-se a armazenar produtos que por razões de tamanho, peso ou formato não possam ser armazenados no robot e também reservas de medicamentos. É também aqui que se encontra um frigorífico onde são armazenados os medicamentos termolábeis e enzimas utilizadas para a determinação dos parâmetros bioquímicos. O laboratório da Farmácia Diamantino é o local onde se procede à preparação de medicamentos manipulados, sendo por isso, o local onde está armazenado todo o equipamento mínimo exigido pela Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, acrescido de equipamentos mais específicos, como um Unguator[®], usado na preparação de semi-sólidos.¹⁸ É também neste espaço que ficam armazenadas em prateleiras e de forma organizada, as matérias-primas mais utilizadas e um dossier com o registo de todos os manipulados realizados durante o ano civil corrente. O laboratório é também utilizado para efetuar as preparações extemporâneas (maioritariamente, antibióticos em pó para suspensão oral) e na preparação das caixas *pill-box* do serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

Ainda no piso 0, os funcionários dispõem de casas de banho, uma zona de vestiário, uma área de copa e cacifos pessoais para cada colaborador.

O piso 1, também denominado *backoffice*, é a área reservada aos trabalhadores, onde estão instalados o gabinete da direção técnica, uma zona para receção e aprovisionamento de encomendas, uma zona de armazenamento de medicamentos, uma zona de repouso, uma zona de arquivo da documentação da gestão da farmácia e uma mini-biblioteca. Na zona de receção e aprovisionamento de encomendas está uma secretária equipada com um computador, um leitor ótico, uma impressora de etiquetas e um armário onde se arquivam os documentos associados à gestão das encomendas. É nesta zona que se faz a verificação das encomendas e é a partir daqui que os medicamentos são introduzidos no robot. Na zona de armazenamento encontra-se um armário, onde se colocam os produtos de saúde para os quais não há espaço na zona de atendimento ao público, e está instalado o robot onde são armazenados a maioria dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e também alguns MNSRM, não termolábeis e com dimensão adequada. Esta tecnologia tem um grande impacto no atendimento praticado na Farmácia Diamantino, pois é ativada através do programa informático Sifarma 2000 durante o atendimento, fazendo chegar o produto até ao balcão. Este sistema permite eliminar o tempo que o profissional de saúde despenderia a ir buscar a medicação, fazendo com que dedique mais tempo ao utente e minimize o risco de troca de medicamentos. Na mini-biblioteca encontramos várias fontes de informação para uso clínico, atualizadas e organizadas, como livros, protocolos de atendimento e panfletos sobre os serviços prestados e diversas temáticas.

4.4. Impacto da COVID-19 na Farmácia Comunitária

A crise pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2 e todas as medidas de combate à propagação do mesmo obrigaram a que as farmácias tivessem de implementar novas rotinas. As alterações mais visíveis na Farmácia Diamantino foram a disponibilização de máscaras a todos os funcionários, a obrigatoriedade de utilizar máscara dentro da farmácia, a utilização de painéis de acrílico em todos os balcões da farmácia e a colocação de dispensadores de álcool-gel em vários pontos da farmácia para incitar os utentes e colaboradores a efetuar a desinfeção frequente das mãos. Também os hábitos de consumo mudaram e a venda de máscaras, luvas, álcool-gel e testes rápidos de antigénio destinados à deteção de infeção por SARS-CoV-2 passou a ser uma constante no dia-a-dia da farmácia. A Farmácia implementou ainda um sistema de entregas ao domicílio, para reduzir as deslocações à farmácia e garantir que os utentes que se encontram em isolamento não ficam sem a sua medicação.

Todas estas alterações em conjunto com as consequências da sobrecarga do SNS e as repostas menos céleres dos Centros de Saúde, que resultaram num sentimento de

desamparo em muitos utentes, contribuíram para que as farmácias comunitárias atravessassem e continuem a atravessar um período extremamente desafiante. No entanto, este período veio, sem dúvida, provar a enorme capacidade de adaptação da farmácia comunitária e reforçar a confiança dos utentes nos farmacêuticos.

4.5. Recursos Humanos

Durante todo o meu período de estágio, a Farmácia Diamantino apresentava uma equipa de onze colaboradores permanentes (tabela 2.1): sete farmacêuticos, dois técnicos de farmácia, uma responsável do *backoffice*, e uma auxiliar de limpeza, que faz a manutenção e limpeza diária da farmácia. A composição da equipa, constituída maioritariamente por farmacêuticos, vai de encontro ao exigido no Artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.^{8,12}

O Dr. José Diamantino, enquanto proprietário e Diretor Técnico da farmácia, tem um papel de destaque, pois para além das funções enquanto farmacêutico, tem ainda todos os deveres enunciados no Artigo 21.º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, dos quais destaco o dever de assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, promover o uso racional do medicamento, assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos e verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.^{8,12} Esta responsabilidade é, em parte, partilhada com a Dra. Natália Craveiro pois, enquanto farmacêutica adjunta, assume as funções do Diretor Técnico na sua ausência.

Apesar de o atendimento dos utentes ser uma função transversal a todos os farmacêuticos e técnicos de farmácia da equipa, cada elemento tem funções específicas e claramente definidas, e está encarregue de diferentes áreas de responsabilidade.

De forma a garantir a formação continua e fornecer ao utente informações o mais atualizadas possível, toda a equipa da Farmácia Diamantino participa frequentemente em cursos de formação científica. Durante o meu período de estágio pude contribuir também para a formação da equipa ao desenvolver uma apresentação/formação e, posteriormente, apresentá-la a todos os colaboradores, acerca da Via Verde do AVC e da intervenção farmacêutica no processo de reabilitação do sobrevivente de AVC.

Tabela 2.1 – Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função

Colaborador	Função
Dr. José Diamantino	Diretor Técnico
Dr. Pedro Diamantino	Farmacêutico
Dra. Natália Craveiro	Farmacêutica Adjunta
Dra. Melissa Martins	Farmacêutica
Dra. Daniela Batista	Farmacêutica
Dra. Rita Cabral	Farmacêutica
Dra. Margarida Ramos	Farmacêutica
Carlos Salvado	Técnico de Farmácia
Andreia Lopes	Técnica de Farmácia
Margarida Mouco	Responsável do <i>Backoffice</i>
Alice Alves	Auxiliar de Limpeza

A Farmácia Diamantino conta ainda com a colaboração de quatro prestadores de serviço, que se deslocam à farmácia periodicamente (Tabela 2.2). Como já foi referido, as Farmácias Holon atribuem uma enorme importância ao conjunto de intervenções direcionadas à melhoria da qualidade de vida da comunidade em que se inserem. Como tal, a Farmácia Diamantino conta com a colaboração de uma Assistente Social, que assume o papel de Gestora de Responsabilidade Social e, em articulação com as três Farmácias Holon do concelho da Covilhã, implementa projetos sociais, estabelece parcerias com outras instituições e avalia o impacto destas intervenções. É importante destacar que o facto de a Farmácia Diamantino pertencer a um grupo de seis farmácias gera um enorme espírito de ajuda e de cooperação entre todos os profissionais do grupo. Deste modo, durante o meu estágio também contactei e colaborei com alguns profissionais destas farmácias, quer em contexto de ações na comunidade, quer por via telefónica, na resolução de problemas usuais no dia-a-dia de uma farmácia.

Todos os colaboradores que se encontrem em funções na farmácia devem usar um cartão identificativo com o seu nome, o nome da farmácia, a função desempenhada na farmácia e o número da ordem profissional, caso se aplique.

Tabela 2.2 – Prestadores de Serviços/Colaboradores do Grupo de Farmácias.

Colaborador	Função
Enf.º Lionel Monteiro	Enfermeiro – Serviço Pé Diabético
Dr. Pedro Araújo	Podologista – Serviço Podologia
Dra. Patrícia Gabriel	Nutricionista – Serviço de Nutrição
Dra. Isabel	Farmacêutica – Serviço de Dermofarmácia
Dra. Andreia Martins	Assistente Social – Gestora de Responsabilidade Social

4.6. Sistema Informático

A Farmácia Diamantino utiliza como software informático, o Sifarma 2000, desenvolvido pela empresa Glintt®, instalado em todos os computadores da farmácia.

Este sistema é fundamental no dia-a-dia da farmácia, facilitando a prática farmacêutica ao nível do atendimento, da gestão de stocks (encomendas, controlo de validades), do processamento de devoluções, e na gestão de faturação e receituário. Constitui uma ferramenta muito útil na prestação de um atendimento de melhor qualidade, ao permitir gerar um seguimento farmacoterapêutico a partir das fichas de acompanhamento. Graças à funcionalidade que permite criar fichas de acompanhamento, durante o atendimento o farmacêutico consegue ter acesso ao histórico de medicação dispensada e respetiva posologia, aos planos de participação, aos resultados das determinações de parâmetros bioquímicos e a alertas relevantes acerca do doente, como patologias ou estados fisiológicos (ex: gravidez), alergias e reações adversas medicamentosas prévias, desde que a informação seja registada no sistema por algum colaborador da farmácia. O Sifarma 2000 permite ainda que o utilizador aceda facilmente a um conjunto de informação científica acerca da maioria dos medicamentos dispensados na farmácia, que inclui as indicações terapêuticas, posologia habitual, composição qualitativa e quantitativa, precauções, reações adversas, contraindicações e interações medicamentosas (assinaladas consoante a gravidade com cor vermelha (grave), amarela (intermédia) ou verde (leve)). Todo este arsenal de informação em conjunto com as informações que constam na ficha do doente, permitem que o sistema gere um alerta sempre que se dispense medicação que possa originar uma interação medicamentosa grave ou que seja contraindicada. Através da ficha de produto é possível verificar todos os movimentos de entrada e saída, a sua localização na farmácia, o stock e o preço. Ao longo do meu estágio pude explorar todas as funcionalidades deste sistema informático, particularmente uteis na fase de atendimento ao público.

A equipa da Farmácia Diamantino utiliza ainda frequentemente a aplicação “*FarmacoSmart*”, destinada à gestão dos cartões de fidelização dos clientes da farmácia, ao permitir a acumulação de dinheiro no cartão em cada venda.

5. Fontes de Informação e Documentação Científica

A constante inovação na área da saúde, associada ao crescimento da proporção de utentes que tem acesso a uma enorme quantidade de informação e que por isso, é mais exigente e tem mais interesse em compreender os seus problemas de saúde, faz com que os profissionais de saúde nas farmácias comunitárias tenham de, mais do que nunca, manter-se informados a nível científico, ético e legal.² De forma a dar suporte a essa tão difícil responsabilidade, a Farmácia Diamantino disponibiliza aos seus profissionais de saúde um conjunto de documentos e informação científica, que podem

ser prontamente consultados no esclarecimento das diversas dúvidas que surgem diariamente na farmácia. Esta documentação está organizada na, já mencionada, minibiblioteca, e inclui a Farmacopeia Portuguesa e Prontuário Terapêutico, ambos exigidos pela Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de Outubro nos termos do Artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/3007, de 31 de agosto, bem como, o Formulário Galénico Português (FGP), o Manual de Antibióticos Bacterianos, o Dicionário Médico, entre muitos outros.^{8,19} Nesta minibiblioteca existem também os Protocolos de Atendimento Holon, bem como, Panfletos e Folhetos Informativos que são cedidos tanto pelos laboratórios, com o objetivo de auxiliar o profissional de saúde a orientar o aconselhamento dos medicamentos ou produtos de saúde por eles comercializados, como por instituições ou pelo Grupo Holon, com o objetivo de complementar o aconselhamento com informação escrita, promovendo a literacia em saúde.

A nível digital é também possível aceder a uma quantidade enorme de informação, sendo o Sifarma 2000 a alternativa mais utilizada, dada a facilidade em aceder durante o atendimento a toda a informação mencionada no ponto 4.6 e aos folhetos iSaúde. Os folhetos iSaúde são desenvolvidos pela ANF e destinam-se a ser impressos e dados ao doente de forma a complementar a informação transmitida oralmente, sobre os mais diversos temas (Anexo 3.1). Também o site do INFARMED constitui uma fonte de informação científica muito útil, nomeadamente, através da base de dados Infomed, onde é possível aceder ao Folheto Informativo e RCM dos medicamentos de uso Humano. As circulares Informativas disponibilizadas pela ANF e pelo INFARMED são essenciais para exercer uma prática farmacêutica atualizada, pelo que, são enviadas regularmente para toda a equipa da farmácia e impressas para que sejam facilmente consultadas.

Existem ainda centros de documentação e informação especializada, disponíveis via telefónica, que dão um contributo importantíssimo no esclarecimento de dúvidas relacionadas com medicamentos e produtos de saúde, como o Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) da ANF, Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos, o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI) do INFARMED e o Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR) da ANF.

A lista de fontes de informação é bastante extensa, pelo que os profissionais de saúde da farmácia devem saber selecionar de forma criteriosa a informação que melhor se adapta à situação, dando preferência à informação mais recente e credível.

6. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks são atividades fulcrais para o bom funcionamento da farmácia. O correto desempenho destas tarefas está intimamente relacionado com a rentabilidade e sustentabilidade da farmácia a nível económico e com a satisfação das necessidades dos utentes em tempo útil.

As minhas primeiras semanas de estágio foram maioritariamente dedicadas ao desempenho de tarefas desta área, ao colaborar na receção de encomendas, controlo de validades e realização de devoluções. Este período permitiu-me familiarizar com os produtos comercializados na farmácia, e respetiva localização, bem como, começar a associar os nomes comerciais aos princípios ativos.

6.1. Critérios para seleção de um Fornecedor

Na Farmácia Diamantino, a estratégia de execução de compras assume duas vertentes, já que as encomendas podem ser feitas diretamente aos laboratórios ou aos distribuidores grossistas. A escolha da estratégia assumida em cada produto e a seleção dos fornecedores está a cargo de um farmacêutico e tem em conta fatores como a qualidade da distribuição e transporte, a disponibilidade de produtos, os preços praticados, condições de pagamento e os descontos oferecidos.

A aquisição direta aos laboratórios permite a aquisição de medicamentos ou outros produtos de saúde em grandes quantidades, com preços mais favoráveis e até com ofertas de produtos extra, gerando margens mais rentáveis para a farmácia. Este tipo de compra tem de ser sempre bem ponderada, para evitar excessos de stock, e têm de ser cuidadosamente avaliados fatores como, a rotatividade do produto, a sazonalidade ou a publicidade na comunicação social.

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde a distribuidores grossistas continua a ser a estratégia preferida, pois a maior flexibilidade e rapidez de entrega associada a uma maior proximidade, permite adquirir menores quantidades e estabelecer stocks mais pequenos. Estas encomendas têm uma enorme importância no bom funcionamento da farmácia, pois são efetuadas diariamente, e por isso, esta deve trabalhar com mais de um fornecedor para evitar ruturas de stock. Os fornecedores que abastecem preferencialmente a Farmácia Diamantino são a OCP Portugal e a Cooprofar. Ambas fazem entregas diariamente, sendo que a primeira faz uma ao início de manhã e outra a meio da tarde, e a segunda só faz uma entrega a meio da tarde. Em geral estes fornecedores são suficientes para suprir a necessidades diárias da farmácia, no entanto, sempre que um utente manifeste urgência em adquirir um medicamento e

não seja possível adquiri-lo a tempo num dos fornecedores habituais ou caso se encontre esgotado, a sua disponibilidade é verificada nas farmácias próximas sendo lá adquirido, caso exista em stock. Caso não seja possível obter os produtos no fornecedor prioritário, a farmácia pode ainda recorrer a outras distribuidoras, como a Plural+Udifar e a Alliance Healthcare.

6.2. Encomendas

Como já foi mencionado, a estratégia de encomendas pode ser dividida em dois grandes grupos: encomendas aos distribuidores grossistas e encomendas diretas.

As encomendas feitas aos distribuidores grossistas são efetuadas, maioritariamente, através do software Sifarma 2000. Para isso, cada produto tem uma ficha própria, designada ficha de produto, a partir da qual é possível aceder a uma série de informações, como o código, o preço de venda ou o fornecedor preferencial, e definir um stock mínimo e máximo, tendo em conta o perfil dos clientes da farmácia, os hábitos de prescrição dos médicos da localidade, a área de armazenamento disponível e a sazonalidade de venda dos produtos. Este tipo de encomendas pode ainda ser subdividido em encomendas diárias e encomendas instantâneas.

As encomendas diárias são efetuadas duas vezes por dia à OCP Portugal, ao meio-dia e fim da tarde, e uma vez por dia à Cooprofar, ao meio-dia. As encomendas efetuadas até ao meio-dia chegam durante a tarde e a encomenda efetuada ao fim da tarde chega ao início da manhã do dia seguinte. Deste modo, quando o stock mínimo de um determinado produto é atingido, o software gera uma proposta de encomenda, ou pré-pedido, ao fornecedor preferencial para cada produto, com o número de unidades necessárias para atingir o stock máximo. Esta lista é gerada ao longo do dia e na hora de efetuar a encomenda o responsável por esta tarefa analisa a lista, procede às alterações que considere necessárias e só depois processa o envio eletrónico da mesma ao fornecedor, através do Sifarma 2000.

As encomendas instantâneas são, geralmente, efetuadas em contexto de atendimento, quando o utente solicita um medicamento ou produto de saúde que a farmácia não dispõe no momento. Estas encomendas podem também ser feitas através do Sifarma 2000, tanto para a OCP Portugal como para a Cooprofar, ou através do gadget da OCP. Se o produto não estiver esgotado, chega em conjunto com a encomenda diária, num dos horários já mencionados e de acordo com a hora a que foi encomendado. Ao realizar a encomenda por estas vias, geralmente, é possível dar ao utente a data e hora prevista da chegada da encomenda e associar a encomenda ao nome do utente, através

da criação de uma reserva. As reservas podem ser pagas no ato de encomenda ou no ato de entrega, sendo sempre fornecido ao utente um comprovativo com o nome da pessoa, número da reserva, produtos encomendados e estado de pagamento. Estas encomendas podem ainda ser efetuadas por telefone, maioritariamente para a obtenção de produtos mais específicos, como dispositivos médicos personalizados (ex. meias de compressão). É ainda importante salientar que, em contexto de atendimento, é muito útil utilizar funcionalidade do Sifarma “stock remoto” para perceber se as farmácias associadas à Farmácia Diamantino (Farmácia Holon Covilhã, Farmácia Pedroso e Farmácia S. João), possuem o medicamento ou produto solicitado. Esta informação tem sempre de ser confirmada telefonicamente, antes de encaminhar o utente para uma das farmácias referidas ou antes de pedir o envio do produto à Farmácia Diamantino.

As encomendas diretas são realizadas quando o benefício económico para a farmácia é maior encomendando diretamente ao laboratório. Como já foi referido, este benefício económico só é relevante quando é encomendado um grande número de unidades, pelo que só pode ser realizada para medicamentos ou produtos de saúde com elevada rotatividade na farmácia. Este tipo de encomenda implica ainda que o stock destes produtos tenha de ser frequentemente monitorizado para evitar roturas de stock, pois estão associadas a um maior prazo de entrega.

No momento de encomenda, existe ainda uma funcionalidade, designada Via Verde do Medicamento, que permite encomendar medicamentos cuja disponibilidade no mercado seja reduzida, caso esteja associada a uma receita médica. O objetivo é o armazenista dar prioridade ao envio do medicamento a encomendas geradas através da Via Verde, pois significa que existe uma necessidade imediata do mesmo, em detrimento de outro tipo de encomenda, como encomenda diária. Durante o meu período de estágio, esta funcionalidade era muito utilizada para adquirir medicamentos como o Jardiance® ou o Abilify®

6.3. Receção de Encomendas

A receção da encomenda tem início com a entrega dos produtos por parte do motorista responsável, que os transporta dentro de pequenos contentores de plástico, designados por “banheiras”, ou dentro de caixotes de papelão. As banheiras vêm sempre identificadas com o armazenista de onde vêm e com a farmácia de destino, para que quem rececione possa confirmar se a encomenda se destina efetivamente à Farmácia Diamantino. Geralmente, as banheiras vêm acompanhadas das faturas ou guias de remessa em duplicado, mas podem também ser impressas no site de armazenista, caso não se encontrem nas banheiras. Na fatura/guia de remessa vem descrita toda a

informação que permite certificar que os produtos são realmente aqueles encomendados, incluindo a identificação da farmácia, a identificação do fornecedor, a designação dos produtos (código do produto, nome comercial, apresentação e dosagem), a data de faturação, a quantidade encomendada, a quantidade enviada, as bonificações, o Preço de Venda ao Público (PVP), Preço de Venda à Farmácia (PVF), o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), assim como, o valor total da fatura com e sem IVA. O original é rubricado e datado pela pessoa que dá entrada da encomenda, ficando arquivado para posterior verificação contabilística, e o duplicado acompanha todo o processo de conferência da encomenda.

De seguida, são abertas as “banheiras” para que seja confirmado o estado de conservação de todas as embalagens. Os produtos termolábeis vêm acondicionados em caixotes que contêm no seu interior uma caixa de esferovite com placas refrigeradas, para que a estabilidade dos produtos durante o seu transporte não seja comprometida. Estes produtos são armazenados no frigorífico assim que se inicie a receção da encomenda, registando-se a quantidade e validade de cada um. Uma vez que as reservas dos utentes são transportadas em contentores separados, é dada prioridade às mesmas para que seja cumprido o horário de fornecimento comunicado ao doente.

A receção de encomendas no Sifarma 2000, é efetuada no separador “Receção de Encomendas”, selecionando-se a proposta de encomenda enviada ao fornecedor. Em primeiro lugar introduz-se o número da fatura/guia de remessa e digita-se o valor total da encomenda que consta no final da fatura. De seguida, os produtos são registados um a um, preferencialmente por *QR-Code*, ou quando este não se encontra disponível na embalagem, por código de barras. Durante o registo, verifica-se o estado de conservação das mesmas e confirma-se se a validade inserida automaticamente pelo sistema está correta. Se o prazo de validade do produto encomendado é inferior ao do stock existente, ou se o stock é zero, a validade deve ser atualizada para aquele que consta no produto recebido. Após leitura de todas as embalagens, verifica-se se o número de embalagens rececionadas corresponde ao número de embalagens faturadas e conferem-se os PVF, os descontos/condições sobre o PVF e os PVP em vigor. Se os preços forem diferentes dos praticados até à data, devem atualizar-se os preços dos produtos marcados pela farmácia. Terminadas todas as verificações, o montante registado no sistema deve coincidir com o montante apresentado na fatura. Após garantida a conformidade de todos os parâmetros mencionados, é terminada a receção da encomenda e inicia-se o armazenamento dos produtos, assim que forem aplicadas as etiquetas para os produtos que não têm o preço inscrito na cartonagem. Caso se verifique alguma não conformidade relativamente à integridade do produto ou se

rececione um produto não faturado, este é colocado de parte para ser devolvido. Se se constar que algum dos produtos faturados não foi rececionado, é feita uma reclamação ao fornecedor, para que o produto seja enviado ou seja emitida uma nota de crédito. Os produtos em falta encomendados, mas não enviados nem faturados, podem ainda ser transferidos para outra proposta de encomenda a outro fornecedor, para minimizar ruturas de stock.

Para a receção de matérias-primas utilizadas no laboratório, é ainda necessário verificar se estas vêm acompanhadas do respetivo Boletim de Análise e Ficha de Segurança. Estes documentos devem ser analisados para se verificar se estão em conformidade com as especificações da Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

A receção de encomendas foi uma área onde pude ter uma participação bastante ativa, o que me permitiu perceber a importância da boa organização deste processo no correto funcionamento da farmácia.

6.4. Preços e Margens Legais

Os MSRM participados, ou para os quais tenha sido requerida participação, e MNSRM participados estão sujeitos a um regime de preços máximo no estágio de retalho, sendo o respetivo PVP fixado pelo conselho diretivo do INFARMED, tal como preconizado no ponto 3, do Artigo 8º do Decreto-Lei nº97/2015 de 1 de Junho. Como tal, o PVP destes medicamentos está marcado na embalagem secundária.^{20,21,22,23}

As regras e procedimentos de formação, alteração e revisão dos preços e margens de comercialização dos medicamentos supramencionados são estabelecidas na Portaria n.º 195-C/2015 de 30 de junho.²¹ De acordo com o ponto 1, do Artigo 12.º da portaria mencionada, o MNSRM participados e os MSRM participados e não participados, estão sujeitos a margens máximas de comercialização, tanto para a farmácia como para o armazenista.²¹ A referida portaria, segmenta os medicamentos em questão por escalões de acordo com o PVP, estabelecendo margens menores à medida que aumenta o valor do PVP.²¹

Para MNSRM não participados, o preço é estabelecido pela farmácia tendo em conta o preço de aquisição ao armazenista, o IVA (6% ou 23%) e a margem de lucro para a farmácia e a possível concorrência de mercado. Os medicamentos e produtos de saúde com regime de preços livre têm de estar etiquetados com o PVP praticado na farmácia.

6.5. Gestão de Devoluções

As devoluções de medicamentos ou produtos de saúde podem ser motivadas pela receção de produtos danificados, não encomendados, encomendados por engano ou próximos do término da validade, por prática de um preço de faturação superior ao estipulado e por pedidos de recolha por parte de autoridades competentes, titulares de AIM ou fornecedores.

Quando se verificam estas situações, é emitida uma nota de devolução através do programa informático Sifarma 2000. Na nota de devolução deve constar a identificação do fornecedor, o produto em questão, o número da fatura original, o preço faturado e o motivo da devolução. A nota de devolução é depois impressa em triplicado e todas as cópias são assinadas e carimbadas pela pessoa que efetuou a devolução. Os produtos a devolver são devidamente acondicionados, fazendo-se acompanhar do original e duplicado da nota de devolução. Quando o distribuidor recolhe o produto, deve assinar e datar a nota de devolução, que fica arquivada na farmácia. O motivo de devolução é avaliado pelo fornecedor, podendo ser deferida ou indeferida. Caso seja deferida, a regularização pode ser feita através de uma nota de crédito, em que o reembolso do valor do produto é devolvido à farmácia em crédito, ou através da entrega de um produto igual. Caso seja indeferido, o produto é devolvido à farmácia e é retirado do stock através da quebra do mesmo.

6.6. Armazenamento

Na Farmácia Diamantino o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde baseia-se em dois princípios. Se o medicamento a ser armazenado tem a mesma validade dos produtos previamente armazenados ou não tem prazo de validade, segue-se o princípio “*First-In, First-Out*” (FIFO), em que o produto que já existia na farmácia deve ser dispensado primeiro, se medicamento a ser armazenado tem uma validade diferente dos restantes, segue-se o princípio FEFO, devendo ser arrumado de forma a que os produtos com menos validade sejam dispensados primeiro. O armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde, é feito em cinco locais distintos: num frigorífico, no robot, num armário com gavetas deslizantes, num outro armário do armazém e nos lineares e gôndolas.

No frigorífico são armazenados todos os medicamentos termolábeis (como insulinas e colírios) organizados alfabeticamente, e as enzimas utilizadas para a determinação dos parâmetros bioquímicos.

O robot é o local de armazenamento da maioria do MSRM e ainda alguns MNSRM. O processo de armazenamentos destes medicamentos inicia-se pela leitura do QR-Code da unidade a introduzir, ou do código de barras quando não é possível ler o QR-Code. De seguida, introduz-se a data de validade que consta na embalagem e coloca-se a unidade num tapete rolante, onde são medidas as suas dimensões através de sensores de infravermelho. A partir desse tapete rolante, o robot vai dispor as embalagens pelas várias baias e prateleiras de forma a maximizar o espaço de arrumação. No momento da dispensa, o robot assegura o princípio FEFO, ao escolher as embalagens do medicamento solicitado com menor validade.

Ao longo do meu estágio usufruí bastante das funcionalidades deste dispositivo, quer no momento de armazenamento, quer no momento de dispensa, e pude perceber as inúmeras vantagens deste sistema, que incluem a minimização dos erros de armazenamento e de dispensa, a maior eficiência do controlo de stock e prazos de validade, uma maior disponibilidade para o atendimento personalizado ao eliminar o tempo dedicado à procura da medicação pretendida e maximização do espaço de armazenamento. No entanto, este sistema apresenta também algumas desvantagens, sendo a principal, o transtorno em caso de manutenção ou de avaria. Isto acontece porque dentro do robot a medicação não está organizada de forma específica (ex: por ordem alfabética ou classe terapêutica), deste modo, as caixas têm de ser retiradas por um funcionário da farmácia, uma a uma, de acordo com a localização dada num monitor que se encontra na parte externa do robot. Todos os MEP são armazenados aqui, pois o robot oferece segurança necessária ao armazenamento desta medicação, já que só pode ser aberto com uma chave, cuja localização apenas é conhecida pelos colaboradores da farmácia.

O armário com gavetas deslizantes, designado por armário verde, destina-se ao armazenamento de medicamentos ou produtos de saúde, cuja dimensão ou formato não seja compatível com a estrutura ou modo de funcionamento do robot. Todos os produtos são organizados por categorias, claramente identificadas em cada gaveta. Dentro das gavetas, a medicação é organizada por ordem alfabética. Este armário serve ainda para armazenar as reservas após a sua receção, que estão segregadas em “reservas pagas” e “reservas não-pagas”, e organizadas dentro de cada categoria por ordem crescente do número de reserva para agilizar a sua localização no momento de dispensa.

Os MNSRM e outros produtos de saúde destinados a ser expostos na zona de atendimento, estão distribuídos por vários lineares e gôndolas de acordo com a

organização mencionada no ponto 4.3. Todos os MNSRM e produtos de saúde que não têm espaço nas lineares e nas prateleiras deslizantes são colocados numa prateleira situada no *backoffice*, até que exista espaço disponível nestas secções.

Todas estas localizações e respetivas secções têm um código associado que permite a sua identificação (ex: ROB para o robot ou V 1.2 para a segunda gaveta da primeira fila de gavetas do armário verde). Através deste sistema de identificação, é possível aceder à localização de todos os produtos, no separador “Ficha de Produto” do Sifarma 2000.

6.7. Controlo de Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade numa farmácia é essencial para que possa ser constantemente garantida a dispensa de produtos seguros e eficazes. A correta verificação e inserção do prazo de validade no Sifarma 2000, aquando da receção de encomendas, é essencial para garantir a eficiência e rigor deste processo. Pois é precisamente com base nos dados inseridos no Sifarma 2000, que é emitida, mensalmente, uma listagem de medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade termina dentro de seis meses, para os MNSRM, ou dentro de dois meses, para os MSRM. A partir desta listagem procede-se à verificação física de todos os produtos que ali constam, confirmando-se a validade e número de produtos que se encontram efetivamente perto do *terminus* da validade. Se forem detetadas discrepâncias, as quantidades e prazos de validade reais são atualizados no Sifarma 2000. Aqueles que correspondem à validade inscrita na listagem são segregados dos restantes. Para os MNSRM são implementadas estratégias que possibilitem o seu escoamento dentro dos meses de validade restantes ou procede-se à sua devolução, caso o escoamento seja improvável. Uma das estratégias de escoamento passa por colocar os produtos numa estante fora do alcance visual dos utentes, para que os colaboradores se lembrem que devem priorizar a sua venda, tendo sempre em conta a duração da terapêutica. Uma outra alternativa implica colocar os produtos numa gôndola, para que fiquem mais à vista dos utentes e aplicar descontos, para que os preços sejam mais apelativos. Esta estratégia é usada maioritariamente para produtos de cosmética e existe sempre a indicação de que os produtos estão perto do *terminus* de validade na gôndola. Se estes produtos não forem vendidos antes da data de validade, são devolvidos ao fornecedor, para que este avalie a possibilidade de emitir uma nota de crédito ou proceder à sua troca por outros produtos.

Para os MSRM nenhuma das estratégias pode ser utilizada, pois o escoamento destes medicamentos depende das prescrições médicas e preferências do doente, pelo que

todos os medicamentos que aparecem na lista são enviados ao fornecedor, juntamente com a nota de devolução.

6.8. Controlo de Temperatura e Humidades

As BPFFC estabelecem que devem ser garantidas todas as condições para uma correta conservação dos medicamentos e produtos de saúde nas farmácias, respeitando as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação exigidas para manter a sua qualidade.² A temperatura e a humidade constituem os principais fatores a ter em conta, por conseguinte, as farmácias devem dispor de um sistema de medição de temperatura e humidade, que permita monitorizar o cumprimento das condições de conservação do medicamento adequadas, de acordo com o enunciado no ponto 5, do Artigo 34.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.⁸ Assim sendo, a Farmácia Diamantino dispõe de quatro termohigómetros, colocados em pontos específicos da farmácia (frigorífico, robot, armazém/*backoffice* e laboratório). Os aparelhos registam várias vezes por dia os valores de humidade e temperatura e, semanalmente, são recolhidos e analisados os registos dos quatro aparelhos. Estes valores são representados sob a forma de gráfico que, após validação farmacêutica, são impressos e arquivados num dossiê para esse efeito. Na validação deve ser verificado se as temperaturas se mantiveram entre os 2 e 8 °C no frigorífico e entre 15 a 25 °C nas restantes áreas sujeitas a controlo. Relativamente à humidade, os valores do frigorífico pode manter-se acima 75%, e nas restantes áreas deve estar entre 70 a 75%, exceto em locais onde se processem operações de pesagem ou de armazenamento de substância higroscópicas, onde esse valor deve estar entre 50 a 60%. Caso seja detetado um desvio em relação aos valores de referência, este deve ser justificado sempre que a causa seja presumivelmente conhecida.

7. Atendimento e Dispensa de Medicamentos

Dentro de todas as atividades que integram o ato farmacêutico mencionadas ao longo deste relatório, o atendimento e dispensa de medicamentos são as de maior responsabilidade e as mais desafiantes no dia-a-dia de um farmacêutico. A farmácia comunitária é um elemento crucial e imprescindível em qualquer sistema de saúde, ao ser o local onde os utentes se dirigem antes de procurarem os cuidados de saúde primários e secundários, e após consulta médica, antes de iniciarem a terapêutica. Em ambas as circunstâncias o farmacêutico encontra-se numa posição de destaque, pois é por este profissional de saúde que passa a responsabilidade de fazer o encaminhamento correto, ao saber identificar e tratar situações menos graves e reconhecer as situações que necessitam de referência médica, e de promover a utilização eficaz, segura e

racional do medicamento, antes de este ser administrado. Em qualquer circunstância, a saúde e bem-estar do doente dever ser sempre a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico, acima de qualquer interesse pessoal ou comercial, uma vez que a pessoa do doente é centro da atenção da atividade farmacêutica.²⁴

Estes princípios regem o atendimento praticado nas Farmácias Holon, e como tal, todas as farmácias seguem um protocolo padronizado para que o atendimento seja de excelência e uniforme em todas elas. Contudo, a implementação de um atendimento padronizado não dispensa a personalização do mesmo a cada doente e tipo de dispensa.

Em qualquer ato de dispensa, seja mediante prescrição médica, automedicação ou indicação farmacêutica, o farmacêutico deverá procurar estabelecer uma relação de confiança com o doente associada a uma boa comunicação, que deve ser dinâmica e não unidirecional. Para isso, é essencial que farmacêutico escute o doente e faça as perguntas certas, para que se obtenha o máximo de informação, clara e esclarecida, sobre o motivo da ida à farmácia, e se detetem dúvidas, preocupações ou problemas relacionados com a medicação, que podem passar despercebidos se esta prática não for efetuada com mestria. Deste modo, durante qualquer atendimento, o farmacêutico deve sempre questionar o utente acerca da indicação terapêutica do medicamento, da via e modo de administração, da posologia e da duração da terapêutica, mesmo para terapêuticas crónicas.

Tendo em conta as preocupações dos utentes e os problemas identificados, na cedência de qualquer medicamento ou produto de saúde, o farmacêutico deve facultar todas as informações indispensáveis para garantir o uso correto e seguro dos mesmos, nomeadamente, a posologia, o modo de administração, a duração do tratamento, os efeitos secundários mais comuns, as contra-indicações, as interações, as condições de conservação e as precauções a ter durante o tratamento. A informação apresentada oralmente, deve ainda ser complementada por escrito, através de etiquetas com a informação, pictogramas ou folhetos informativos.² Durante todo o atendimento, o farmacêutico deve manter uma postura respeitadora, que demonstre empatia, sigilo e conhecimento científico, utilizando uma linguagem clara, simples e compreensível, adaptada a cada utente, tendo em conta a idade ou nível sociocultural. No fim de transmitir toda a informação que considere necessária, o farmacêutico deve ainda certificar-se que o utente compreendeu toda a informação transmitida.

Após duas semanas dedicadas ao trabalho de *backoffice*, pude começar a observar a dinâmica de atendimento praticada na Farmácia Diamantino e posteriormente, eu própria pude começar a realizar atendimentos, acompanhada e supervisionada por um

farmacêutico. Este período foi bastante enriquecedor a nível pessoal, pois permitiu-me pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos nas unidades curriculares do MICE e adquirir uma quantidade enorme de conhecimentos novos ao ser confrontada diariamente com uma grande variedade de situações e casos clínicos. Ao longo desta experiência, pude melhorar a minha capacidade de comunicação ao tentar sempre aplicar os princípios mencionados nesta secção, de modo a prestar um atendimento de qualidade ao utente.

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

Os MSRM são assim classificados se preencherem uma das seguintes condições enunciadas no Artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto: possam constituir um risco para a saúde do doente, se utilizados sem vigilância médica, ou se utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; ou se se destinarem a ser administrados por via parentérica.²⁵

Para que a dispensa deste tipo de medicamentos possa ser efetuada, é necessária a apresentação de uma receita médica, seguida da interpretação e validação da mesma, por um farmacêutico ou técnico de farmácia. Atualmente, coexistem as receitas eletrónicas, que deverão ser as utilizadas preferencialmente, e que se subdividem em materializadas ou desmaterializadas (sem papel), acessíveis apenas por equipamentos eletrónicos, e também as receitas manuais, apenas utilizadas em situações excecionais.

As receitas eletrónicas desmaterializadas são, atualmente, as mais prescritas, sendo geradas eletronicamente e enviadas por SMS para o telemóvel do utente ou disponibilizadas no Portal SNS24, onde consta o número da receita e código de acesso e de opção, necessários para aceder à receita e que, por esse motivo, têm de ser copiados para o sistema informático. Se o utente não possuir um dispositivo móvel ou não for prático para ele gerir as receitas que tem por este método, podem também ser impressas guias de tratamento, onde estão os códigos já mencionados, que são introduzidos no sistema informático por leitura ótica. A impressão das guias de tratamento é importante para alguns doentes pois permite o apontamento do número de medicamentos que ainda podem ser dispensados. Contudo, quando os códigos vêm disponibilizados por SMS, é possível imprimir um talão onde consta a medicação que ainda não foi dispensada, a partir do Sifarma 2000. Nas receitas eletrónicas desmaterializadas cada linha de prescrição pode conter um medicamento até ao

máximo de duas embalagens, para medicamentos destinados a tratamentos de curta ou média duração, com validade de sessenta dias a contar da data de emissão, ou até ao máximo de seis embalagens, para medicamentos destinados a tratamentos de longa duração, com validade de seis meses a contar da data de emissão.²⁶ Para apresentações sob a forma de embalagem unitária, cada linha de prescrição pode conter até quatro embalagens do mesmo medicamento ou doze embalagens, no caso de tratamentos prolongados.²⁶ A grande vantagem deste tipo de prescrição é que permite que os medicamentos prescritos numa receita não tenham de ser todos adquiridos de uma vez, podendo ser feito de forma faseada, de acordo com a preferência do utente, desde que a linha de prescrição se mantenha dentro do prazo de validade para aquisição. No entanto, a quantidade de embalagens passíveis de dispensa única neste tipo de receitas, poderia levar a ruturas de stock nas farmácias comunitárias, principalmente para medicamentos com disponibilidade reduzida no mercado. Para contornar esta questão, para cada utente, num mês, só podem ser dispensadas até duas embalagens de medicamentos similares ou até quatro embalagens de medicamentos similares, em dose unitária.²⁶ Apenas podem ser dispensadas quantidades maiores em determinadas situações, que devem ser justificadas pela farmácia, tais como: a quantidade de embalagens para cumprir posologia ser superior aos máximos apresentados; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia; ausência prolongada do país.²⁶

Nas receitas eletrónicas materializadas os códigos são introduzidos no Sifarma 2000 por leitura ótica dos mesmos, o que facilita o processo de seleção e dispensa dos medicamentos prescritos e minimiza os erros de dispensa em comparação com as receitas manuais. As receitas eletrónicas materializadas são, ainda assim, cada vez menos utilizadas.

Qualquer receita eletrónica deve conter a seguinte informação, para que seja considerada válida: número da receita; local de prescrição; identificação do médico prescriptor, incluindo o contacto telefónico, número de cédula profissional e especialidade, se aplicável; nome e número de utente; entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, se aplicável; referência ao regime especial de participação de medicamentos (letra “R” junto dos dados do utente caso a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de participação, letra “O” junto dos dados do utente caso se destine a um utente abrangido por um regime especial de participação de medicamentos em função da patologia, sendo ainda obrigatório a menção ao despacho que consagra o respetivo regime); DCI da substância ativa; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da

embalagem e número de embalagens; denominação comercial do medicamento, se aplicável; posologia e duração do tratamento; código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável; data de prescrição; assinatura do prescriptor (manuscrita, para receitas materializadas, e digital, para receitas desmaterializadas).²⁶ A denominação comercial só poder estar incluída na prescrição, se a substância ativa não possuir genérico participado, se apenas existir o medicamento original, ou se for apresentada pelo prescriptor uma das seguintes justificações técnicas: medicamento de margem ou índice terapêutico estreito, reação adversa previamente reportada a outros medicamentos com a mesma substância ativa, prescrição destinada a assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a vinte e oito dias.^{26,27}

Pretende-se que as receitas manuais sejam eliminadas progressivamente com vista a minimizar a ocorrência de fraude, reduzir os custos ambientais e económicos associados ao consumo e armazenamento de papel e permitir o controlo rigoroso da despesa do SNS, no que respeita a medicamentos e produtos de saúde participados pelo estado.²⁷ Deste modo, estas receitas só podem ser utilizadas em caso de falência do sistema informático, de indisponibilidade de prescrição através de dispositivos móveis, nas situações de prescrição em que o utente não tenha a possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar, ou caso o prescriptor se encontre devidamente referenciado pela respetiva ordem profissional como inadaptado aos sistemas de informação e prescrição eletrónica.²⁷ Este tipo de receitas tem de ser cuidadosamente analisado sob risco de serem invalidadas caso não incluam todos os elementos mencionados para as receitas eletrónicas, acrescidos dos seguintes: vinheta identificativa do local de prescrição (se aplicável), vinheta identificativa do médico prescriptor e identificação de qual das exceções mencionadas motivou a utilização de receita manual.²⁷

A obrigatoriedade de colocar a data de emissão é particularmente importante nas receitas manuais e eletrónicas materializadas pois é necessário aferir se a receita se encontra dentro da validade, dado que esta é de trinta dias seguidos a partir da data de emissão. É também importante referir que numa receita manual ou eletrónica materializada não podem constar medicamentos que contenham substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas em simultâneo com outros medicamentos ou produtos de saúde.²⁷ Uma particularidade deste tipo de receitas, é o facto de este ser o único tipo de prescrição médica onde é possível o médico não especificar a dimensão da embalagem, pelo que nestas situações só deve ser cedida a embalagem participada de menor dimensão disponível no mercado.²⁶ Ao analisar

as receitas manuais, deve ainda ser verificada a presença de rasuras, caligrafias diferentes e utilização de lápis ou de canetas de cor diferente, pois estes são motivos para a não participação das receitas, caso não estejam rubricados pelo prescritor. Após interpretação e validação da receita manual, esta é inserida manualmente no Sifarma 2000 no separador para receitas com participação.

Em cada receita manual ou eletrónica materializada, só podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita. No máximo, apenas podem ser prescritas duas embalagens por medicamento, exceto medicamentos que se apresentem sob forma de embalagem unitária, em que podem ser prescritos até quatro embalagens do mesmo medicamento.²⁷ É ainda de destacar que nestes dois tipos de receita, os medicamentos têm de ser dispensados num único momento, pois as receitas têm de ficar arquivadas na farmácia para efeitos de participação, sendo esta uma informação que deve ser sempre transmitida ao doente.

Além de certificar que estão presentes todos os elementos necessários para que a receita seja válida, o farmacêutico deve avaliar se a medicação prescrita está de acordo com a situação clínica que motivou a prescrição médica, bem como verificar se não existem contraindicações, interações ou erros na posologia. Caso detete alguma irregularidade ou necessite de um esclarecimento adicional, deve contactar o médico prescritor.

Após validação da prescrição, o farmacêutico deve informar o utente acerca do preço mais baixo do medicamento prescrito, devendo ter disponível na farmácia pelo menos três medicamentos com a mesma substância, dosagem e forma farmacêutica de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. Deve ser dispensado o medicamento mais barato, exceto se essa não for a preferência do doente, devendo demonstrar que exerceu o seu direito de opção ao indicar o código de opção.²⁷

Após dispensa dos medicamentos, têm ainda de ser impressas no verso das receitas manuais e eletrónicas materializadas as seguintes informações: número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras, quantidade fornecida, preço total de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente em valor (por medicamento e respetivo total), participação do Estado em valor (por medicamento e respetivo total) e data da dispensa. O verso da receita tem ainda de ser assinado pelo doente, para comprovar que lhe foram dispensados os medicamentos, e pelo profissional de saúde que cedeu a medicação, acompanhada da data e carimbo da farmácia.²⁶

Após transmissão da informação oralmente, qualquer colaborador a realizar atendimentos na Farmácia Diamantino tem ainda de colocar em cada embalagem dispensada, etiquetas onde consta o nome e contacto telefónico da farmácia, nome do utente (caso tenha ficha de acompanhamento), nome do medicamento, posologia indicada e outras informações consideradas pertinentes.

Durante o meu estágio contactei com os três tipos de receita, o que me permitiu compreender os processos associados a cada uma delas e ser confrontada com as limitações de cada uma das opções.

7.1.1. Dispensa de Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MEP)

São classificados como MEP todos os medicamentos que contenham substâncias compreendidas nas Tabelas I a IV anexas ao Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de Janeiro.^{28,29} Dada a possibilidade da utilização deste tipo de medicamentos para fins ilícitos, estes têm de ser sujeitos a um controlo bastante restrito em todo o circuito do medicamento dentro da farmácia. As especificidades no circuito deste tipo de medicamentos iniciam-se no processo de receção, uma vez que, o fornecedor tem sempre de enviar à farmácia a listagem de todos os MEP presentes em cada encomenda. Atualmente esta listagem é disponibilizada pelo fornecedor em suporte digital ficando, posteriormente, arquivada na farmácia.

Também o ato de dispensa se distingue daquele efetuado para outros tipos de medicamentos, dado que, o utente que adquire a medicação, que pode ou não ser a pessoa a quem foi prescrita, tem sempre de apresentar o seu cartão do cidadão. Para facilitar este controlo, o Sifarma 2000 emite um alerta sempre que se acede a uma receita com esta classe de medicamentos, através do Símbolo “PSI”, para lembrar o farmacêutico dos cuidados adicionais que deve ter. Antes da leitura ótica dos medicamentos, o Sifarma 2000 remete para um menu de preenchimento obrigatório, onde deve ser registado o nome e morada do utente, bem como, o nome, data de nascimento, idade, morada, número e data de validade do bilhete de identidade, cartão do cidadão ou carta de condução (ou número do passaporte, para cidadãos estrangeiros) do adquirente.²⁶ Caso o utente já possua uma ficha de atendimento no sistema informático, estas dados já se encontram preenchidos, no entanto, dever ser sempre solicitado o cartão de cidadão para verificação dos mesmos e para assegurar que se encontra dentro da validade. Devem ainda ficar registados a identificação da prescrição através do número da prescrição, a identificação da farmácia, a identificação do medicamento e quantidade dispensada, bem como, a data de dispensa.²⁶ Todos estes

dados são emitidos num talão comprovativo de venda de MEP, impresso no final da venda, onde consta também o número sequencial de registo do psicotrópico e o nome do operador que efetuou a venda. Este talão é assinado pelo utente a quem foi dispensada a medicação, e fica arquivado na farmácia por um período de três anos.

Caso a prescrição seja efetuada através de receita manual ou eletrónica materializada, é tirada uma fotocópia à prescrição, que deve ser assinada no verso pelo utente a quem foi dispensada a medicação. Esta fotocópia deve ficar anexada ao talão comprovativo de venda de MEP, e ser arquivada na farmácia durante três anos.²⁶ Mensalmente, até ao dia oito de cada mês, são enviadas ao INFARMED, por email, as cópias de receitas manuais de MEP e o registo de entradas e de saídas mensal gerado pelo Sifarma 2000, onde constam os medicamentos dispensados, dados dos adquirentes e identificação do médico. Anualmente, até dia trinta de janeiro de cada ano, é enviado, para a mesma entidade, o documento de balanço de entradas e saídas de MEP e o registo de entradas de benzodiazepinas, no ano transato.³⁰

7.1.2. Regimes de Participação

Com o intuito de garantir o acesso ao medicamento a quem dele necessita, em especial às pessoas como menos recursos económicos, uma percentagem do PVP de medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde é suportada pelo estado.³¹ A participação por parte do Estado é estabelecida como uma percentagem do PVP do medicamento, consoante o regime de participação em causa. Desta forma, o utente apenas paga uma parte de PVP do medicamento, sendo o restante reembolsado à farmácia pelo organismo de participação.²⁰ A participação por parte do Estado Português inclui o regime geral de participação e regime excecional de participação. No regime geral de participação a percentagem do PVP paga pelo estado encontra-se subdividida em quatro escalões, consoante a classificação farmacoterapêutica do medicamento, estabelecida na Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de julho.^{26,32} Esta participação pode ser aumentada por regimes excecionais de participação que abrangem beneficiários específicos (geralmente, pensionistas), patologias (por exemplo, psoríase, dor oncológica moderada a forte, doença inflamatória intestinal e lúpus) e grupos especiais de utentes (por exemplo, pensionistas industriais dos lanifícios, nos termos estabelecidos em portaria).³³ Para que o utente possa usufruir dos regimes excecionais de participação, deve vir mencionado na receita o diploma legal correspondente. As participações que correm mais frequentemente na Farmácia Diamantino são cobertas pelo SNS, tanto pelo regime geral (plano 01) como por regimes excecionais, como o plano 48 (organismo SNS-Pensionistas).

Para além do SNS, existem ainda outras entidades de participação, em regime de subsistema ou em regime de sistema próprio, muitas vezes associados à atividade profissional do doente, que contribuem com uma participação adicional aos medicamentos. Durante o meu estágio lidei diariamente com subsistemas de participação da Energias de Portugal (Sávida), dos Correios de Portugal e do Serviço de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários. Nestes casos, o utente deveria apresentar sempre o cartão de beneficiário válido, para que, após a seleção da entidade complementar no sistema informático, possa ser registado/lido o número de cartão de beneficiário. No caso das receitas manuais e eletrónicas materializadas, deve ser impressa uma cópia da receita, acompanhada de uma cópia do cartão identificativo de membro do subsistema, no verso da mesma. A receita original é enviada para a ARS para se obter a participação do SNS e a cópia é enviada para a ANF que obtém a participação da entidade responsável e a reembolsa à farmácia. Caso seja apresentada uma receita manual ou eletrónica materializada, o utente deve ainda rubricar o verso da mesma, onde está o registo da medicação dispensada, caso seja apresentada uma receita eletrónica desmaterializada, o utente deve rubricar o documento comprovativo, em formato de talão, do plano de participação associado.

7.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Tal como o nome indica, os MNSRM englobam um conjunto de medicamentos que podem ser indicados sem prescrição médica, geralmente para problemas de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresentem relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde.²

Apesar de utilização destes medicamentos atualmente ser considerada automedicação, ao não ser obrigatório o aconselhamento por um profissional de saúde, o farmacêutico deve sempre avaliar a adequação da medicação em questão à situação fisiológica do doente, tendo em conta alergias medicamentosas, problemas de saúde já diagnosticados e medicamentos que o doente já esteja a tomar.^{2,34} Apesar de o perfil de segurança dos MNSRM ser, em princípio, mais favorável, do que nos MSRM, a importância da cedência de todas as informações necessárias para promover um uso racional do medicamento não pode ser desconsiderada. É com base nesta premissa de não banalização da prática de automedicação, que os MNSRM não podem estar ao alcance dos utentes, apesar de poderem estar expostos em zona visível a estes. Desta forma, é possível garantir que a automedicação é precedida de aconselhamento farmacêutico, minimizando os riscos que lhe estão associados de mascarar sintomas e

impedir futuros diagnósticos, bem como, favorecer ocorrência de interações farmacológicas. O farmacêutico deve conhecer as situações clínicas passíveis de automedicação, descritas no anexo do Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, para que, esteja apto a distinguir entre casos ligeiros e situações que devem ser referenciadas ao médico.³⁴

Dentro da categoria dos MNSRM, distinguem-se os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Apesar deste grupo de medicamentos não ser sujeito a receita médica, a sua dispensa é condicionada a intervenção do farmacêutico e à aplicação de protocolos de dispensa. A lista de princípios ativos considerados com MNSRM-EF é disponibilizada e atualizada pelo INFARMED na sua página na internet, tal como preconizado no Anexo I da Deliberação N.º 25/CD/2015, de 18 de Fevereiro.^{35,36}

Ao longo do meu estágio, efetuei, com alguma regularidade, a dispensa de MNSRM e MNSRM-EF, sob supervisão farmacêutica. As queixas dos utentes remetiam-se sobretudo a sintomas alérgicos (rinite, conjuntivite alérgica, congestão nasal), picadas de insetos e herpes labial, resultante de uma clara sazonalidade no aparecimento destes problemas de saúde, mas também a afeções mais transversais, como problemas gastrointestinais (pirose, diarreia, obstipação), dores músculo-esqueléticas e onicomicoses.

Sempre que um utente se desloque à farmácia e solicite um medicamento ou apresente uma preocupação relativa à sua saúde, o farmacêutico deve inquirir o utente de forma a reunir o máximo de informação possível para que possa ser oferecida a melhor solução para o problema de saúde apresentado. Neste sentido, o grupo Holon disponibiliza diversos protocolos de aconselhamento para as afeções mais comuns e passíveis de automedicação, onde são apresentadas as características das afeções, estabelecidas medidas preventivas e medidas farmacológicas e não farmacológicas, e se determina quando deve ser feito o encaminhamento ao médico. Antes de iniciar o atendimento ao balcão, pude ler e analisar todos estes protocolos, que constituíram um ótimo suporte ao meu aconselhamento, ao estabelecerem as questões mais pertinentes para cada situação, quais as informações que devem ser transmitidas ao doente acerca da forma mais adequada de instituir a medicação e o que fazer em caso de piora ou alteração dos sintomas.

7.3. Regime Excecional de Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária

A crise pandémica originada pelo vírus SARS-CoV-2 obrigou a implementação de medidas de carácter excecional para reduzir ao mínimo indispensável as deslocações e risco de exposição dos doentes acompanhados em ambulatório hospitalar, sem comprometer a continuidade do fornecimento dos medicamentos. Desta forma, os SFH disponibilizam um serviço de proximidade em articulação com as farmácias comunitárias, para que possam ser, excecional e temporariamente, dispensados nas farmácias medicamentos hospitalares, caso esta alternativa seja mais favorável para o doente.^{37,38,39}

Deste modo, após pedido do doente/cuidador, os SFH podem articular-se com a farmácia escolhida pelo doente de forma a possibilitar a dispensa de medicamentos nessa farmácia. A Farmácia Diamantino colabora com os SFH de alguns hospitais para assegurar a dispensa destes medicamentos e, como tal, assegura a existência de uma zona física dedicada à segregação de medicamentos hospitalares, a identificação correta do doente (nome completo, data de nascimento, número de Cartão do Cidadão/Bilhete de Identidade/Passaporte/Número de Utente e número de processo), identificação correta do cuidador (se aplicável) e que a cedência dos medicamentos seja efetuada exclusivamente por um farmacêutico. O farmacêutico deve avaliar se o doente relata novos sinais ou sintomas sugestivos de agravamento de doença, interações medicamentosas ou efeitos indesejáveis e reportar essa informação aos SFH.⁴⁰

Após a dispensa do medicamento hospitalar, os SFH do hospital que estabeleceu o regime de proximidade devem ser avisados, através de um documento que comprove a entrega do medicamento, onde está obrigatoriamente identificado o farmacêutico que efetuou a dispensa, bem como, o utente e seu cuidador, caso se aplique.⁴⁰

8. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos de Saúde

Para além dos MSRM e MNSRM de uso humano, as farmácias comunitárias dispõem atualmente uma grande diversidade de produtos de saúde, passíveis de aconselhamento farmacêutico. Neste sentido, a Farmácia Diamantino tem disponíveis produtos de dermofarmácia, cosmética e de higiene corporal, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, medicamentos e produtos de uso veterinário e dispositivos médicos. Durante o meu estágio procurei conhecer toda a gama de produtos disponíveis na farmácia e respetivas indicações, o que me permitiu fazer um

aconselhamento mais completo nas diversas ocasiões em que dispensei produtos de saúde.

Os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene íntima estão presentes em grande quantidade na Farmácia Diamantino, estando dispostos pelos vários lineares para que o utente tenha livre acesso aos mesmos e se possa sentir à vontade para os analisar. Uma vez que se trata de uma área em constante evolução, o farmacêutico deve pesquisar e manter-se atualizado de todas as gamas existentes na farmácia, para que consiga dar resposta à enorme variedade de pedidos de esclarecimento nesta área. É igualmente importante que o farmacêutico faça uma avaliação do tipo de pele/cabelo, que reconheça o tipo de problema e esteja alerta para as situações que beneficiem do serviço de dermofarmácia ou que necessitem de encaminhamento médico. Estes produtos são regulados pelo INFARMED, de acordo com o enunciado na legislação portuguesa a que estão sujeitos, Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro, contudo, as marcas são as responsáveis por assegurar a segurança e controlo destes produtos e o cumprimento da legislação aplicável.⁴¹ Algumas marcas de produtos cosméticos disponíveis na Farmácia Diamantino são A-Derma®, Avène®, Bioderma®, Caudalie®, Ducray®, Phyto®, Lierac® e Uriage®. Dentro dos produtos de higiene íntima destacam-se as marcas Lactacyd® e Saugella® e nos produtos de higiene oral, as marcas Elgydium®, Paradontax® e Elugel®.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho, os produtos para alimentação especial distinguem-se dos alimentos de consumo corrente devido à sua composição especial ou processos especiais de fabrico, para que sejam adequados às necessidades nutricionais de determinadas categorias de pessoas.⁴² Dentro destes produtos destacam-se os leites infantis em pó, destinados a suprir as necessidades do bebé sempre que o aleitamento materno não seja possível, farinhas para a preparação de papas e boiões com refeições pré-preparadas. Estes produtos são desenvolvidos de acordo com as exigências nutricionais de cada fase de crescimento e por isso, devem ser aconselhados de acordo com a idade e situações específicas (ex: leites anti-regurgitação ou hipoalergénicos). O farmacêutico deve sempre promover o aleitamento materno, previamente à venda de leite em pó, devido aos inúmeros benefícios associados à amamentação. Dentro desta classe de produtos, a Farmácia Diamantino dispõe das marcas NAN® e Nutribén®. Na gama de produtos para alimentação especial, incluem-se também os alimentos dietéticos destinados a colmatar as deficiências nutricionais de idosos mais frágeis e a desnutrição de causa conhecida (disfagia ou dificuldade na mastigação de alimentos, doenças oncológicas, doentes ostomizados). Estes produtos podem também ser utilizados em situações de dieta para preparação intestinal, prévia à

realização de colonoscopia. Na farmácia onde estagiei existem as gamas “Meritene” e “Resource” da Nestlé®, que abrangem uma enorme variedade de produtos de acordo com o tipo de deficiência nutricional ou com a causa da mesma, nomeadamente, espessantes, gelatinas, papas multivitamínicas ou preparações multivitamínicas líquidas hipercalóricas e/ou hiperproteicas. Estes produtos estão expostos em lineares onde os utentes não têm acesso direto, uma vez que, podem ter contraindicações (ex: insuficiência renal para suplementos hiperproteicos), sendo o aconselhamento farmacêutico indispensável.

Em relação aos suplementos alimentares, existe também uma enorme variedade de opções, que variam quer em marca comercializada, quer em constituição. Segundo o Artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas”.⁴³ Os suplementos alimentares são regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Este tipo de produto é, maioritariamente, solicitado por utentes que sentem falta de concentração ou memória, sendo as marcas mais procuradas a Centrum® e MentalAction®. Para fazer o aconselhamento do suplemento mais adequado, o farmacêutico deve ter em conta as necessidades do doente e o seu historial medicamentoso. É ainda importante alertar o doente para a necessidade efetuar o tratamento durante o período recomendado pelo fabricante, uma vez que os efeitos não serão sentidos de forma imediata. Estão também disponíveis produtos fitoterapêuticos, preparados a partir de plantas ou misturas de plantas que possuem propriedades medicinais. Os produtos fitoterapêuticos mais aconselhados na farmácia, são os produtos à base de valeriana, devido à ação sedativa, de folhas de sene, para situações de obstipação e à base de arando vermelho, para tratamento de infeções urinárias nos estádios iniciais.

Relativamente aos Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), estes são solicitados com alguma frequência na Farmácia Diamantino, sendo também regulados pela DGAV. De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, um MUV “é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.⁴⁴ Para o aconselhamento de MUV, o farmacêutico deve sempre inquirir o utente acerca da espécie, peso e idade do animal, e explicar a forma

correta de administrar o medicamento, bem como, os cuidados a ter. Os produtos mais procurados são desparasitantes externos (Advantix® e Scalibor®) e internos (Strongid®), geralmente, sem indicação do médico veterinário.

Dentro dos produtos dispensados na farmácia, os dispositivos médicos assumem uma grande relevância. Desde o dia 26 de Maio de 2021, os diplomas nacionais relativos aos dispositivos médicos estão revogados, estando atualmente em vigor o novo Regulamento Europeu dos Dispositivos Médicos, Regulamento (UE) 2017/745, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Abril, com aplicabilidade direta no direito nacional.⁴⁵ Segundo o Regulamento, os dispositivos médicos são definidos como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.⁴⁵ Os dispositivos médicos podem ser classificados em várias classes (I, IIa, IIb, III), tendo em conta a duração de contacto do dispositivo com o corpo humano, a sua invasibilidade e potencial risco.⁴⁵ Na Farmácia Diamantino existe uma grande variedade de dispositivos médicos. Os dispositivos médicos mais dispensados são testes de gravidez, lancetas (utilizadas maioritariamente por utentes diabéticos), material de penso, sacos para doentes ostomizados, meias de compressão e sprays nasais destinados à lavagem das fossas nasais.

9. Preparação de Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas

Apesar de a indústria farmacêutica apresentar, atualmente, uma enorme quantidade de princípios ativos, nas mais diversas dosagens, formas farmacêuticas e apresentações, designadas especialidades farmacêuticas, por vezes são necessários medicamentos cuja forma de administração ou dosagem não estejam disponíveis no mercado, sobretudo para a pediatria e afeções menos comuns. Este tipo de medicamentos designam-se por medicamentos manipulados, e são definidos como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, que estabelece as boas práticas a observar na preparação destes medicamentos.⁴⁶ Apesar dos medicamentos manipulados serem cada vez menos prescritos, são muito relevantes quando existe necessidade de personalização da terapêutica e constituem muitas vezes a última alternativa quando não existem especialidades farmacêuticas adequadas ao problema de saúde e ao doente.

Os medicamentos manipulados dividem-se em dois grupos: preparações officinais, que são preparadas segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, e as fórmulas magistrais que são preparadas segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina.⁴⁶

Na Farmácia Diamantino são preparados vários manipulados, pois todos os pedidos ou receitas que chegam à Farmácia Holon Covilhã, Farmácia Pedroso e Farmácia S. João, bem como a outras farmácias que não têm equipamentos ou matérias-primas necessárias à preparação de medicamentos manipulados mais específicos, são encaminhados para aqui. Esta centralização permite que no laboratório da Farmácia Diamantino esteja concentrado uma maior quantidade de matérias-primas e equipamentos, reduzindo os custos associados à manutenção dos mesmos. Além disso, a preparação dos medicamentos manipulados encaminhados à Farmácia Diamantino é da responsabilidade da Dra. Natália, que possui uma vasta experiência na preparação destes medicamentos e conhecimento especializado na área da Farmácia Galénica adquirido ao longo de anos, o que permite otimizar todo o seu processo de preparação.

O processo inicia-se a partir de uma prescrição médica, onde devem constar os termos “Manipulado” ou “FSA” (faça segundo a arte). O farmacêutico deve depois averiguar se o medicamento se adequa ao perfil fisiopatológico do doente, e se não existem incompatibilidades entre os componentes do manipulado, intolerância às matérias-primas ou interações com a medicação concomitante.² Posteriormente, é feita uma cópia da receita, que fica arquivada na farmácia. As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo são efetuadas no laboratório da Farmácia Diamantino, que dispõe do equipamento mínimo obrigatório, tal como foi referido no ponto 4.3. Todas as matérias-primas utilizadas na Farmácia Diamantino estão acompanhadas do boletim de análise e da ficha do produto, que garantem a conformidade com as exigências mencionadas na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

Para que seja garantida a qualidade do medicamento manipulado é indispensável o estabelecimento de um procedimento a seguir, geralmente, elaborado com base nas indicações constantes no FGP e na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia. Este procedimento tem o nome de ficha de preparação, e contém todos os elementos exigidos na Portaria n.º 594/2004 (Anexo 3.2).⁴⁶ Todas as etapas presentes na descrição do modo de preparação devem ser rigorosamente seguidas e registadas de forma a que possa ser efetuada a reconstituição do momento de preparação. Todas as fichas de preparação, boletins de análise e fichas de segurança ficam guardadas na

drive da farmácia e também em suporte físico, num dossiê, de forma a garantir a rastreabilidade dos manipulados.

Finalizada a preparação, são efetuados os ensaios de verificação de qualidade (cor, odor, aspeto, pH e quantidade a dispensar) e registados os resultados. Se todos os resultados estiverem conforme as especificações do FGP e da Farmacopeia Portuguesa ou Europeia, o medicamento pode ser acondicionado.

O cálculo do PVP do medicamento manipulado é efetuado com base na Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho, que determina que este é o resultado da soma do valor das matérias primas sem IVA (acrescido do fator multiplicativo), do valor do material de embalagem e do valor dos honorários (que depende da forma farmacêutica, das quantidades preparadas e do fator F, cujo valor é atualizado anualmente), multiplicada por 1,3 e acrescida do IVA.⁴⁷

Este valor pode ser sujeito a comparticipação de 30%, caso o medicamento manipulado se encontre na lista constante no anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 16 de Dezembro. Esta lista é, periodicamente, atualizada pelo INFARMED, podendo ser incluídos medicamentos manipulados que cumpram cumulativamente as seguintes condições: inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa, na forma farmacêutica pretendida; existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da geriatria e da pediatria.^{48,49}

Por fim, é efetuada a rotulagem do medicamento manipulado, que deve conter os seguintes elementos: nome do doente (caso se trate de uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado (na farmácia Diamantino equivale ao número sequencial de manipulados feitos nesse ano civil. Ex.: Décimo manipulado efetuado em 2021 Lote: 10_2021), prazo de utilização do medicamento preparado, condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento (exemplo, “uso externo” a fundo vermelho ou “agite antes de usar”), via de administração, posologia (se indicada), identificação da farmácia e identificação do farmacêutico diretor técnico (Anexo 3.3).⁴⁶ Tal como para qualquer outro medicamento, no momento de dispensa, o farmacêutico deve disponibilizar ao utente toda a informação necessária para o uso correto e racional do medicamento.

Ao longo do meu estágio pude preparar sob supervisão uma Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/V), uma Suspensão Oral de Propranolol a 4 mg/mL e uma Suspensão Oral de Propranolol a 10 mg/mL.

Além dos medicamentos manipulados, por vezes, é necessário efetuar a reconstituição de preparações extemporâneas, geralmente para uso pediátrico. Em geral, este tipo de medicamentos, maioritariamente antibióticos, é comercializado sob forma de pó para prolongar a estabilidade e validade do medicamento. No momento da dispensa é preparada a suspensão, agitando o frasco para soltar o pó do fundo e das paredes do frasco, adicionando a quantidade de água purificada indicada pelo fabricante em duas fases (primeiro 2/3 do volume e depois completar até ao traço que figura no frasco) e agitando novamente vigorosamente até se obter uma mistura homogênea. As condições de conservação devem ser confirmadas na embalagem e reforçadas junto do utente, assim como a necessidade de o frasco ser agitado antes de qualquer utilização.

10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

Atualmente, a farmácia comunitária vai além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e disponibiliza à população uma grande variedade de serviços farmacêuticos e outros serviços que visam promover o bem-estar e saúde do utente e complementar as terapêuticas que os utentes têm instituídas. Os serviços que podem ser prestados na farmácia estão definidos pelo artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, alterado pelo artigo 2º de Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril, e incluem a administração de medicamentos e vacinas não incluídas no PNV, consultas de nutrição, serviços simples de enfermagem e cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, programas de adesão à terapêutica e de reconciliação da terapêutica e preparação individualizada de medicamentos.^{50,51}

A Farmácia Diamantino disponibiliza a maioria dos serviços supracitados, prestados por farmacêuticos ou por prestadores com a devida formação. Em seguida, serão descritos cada um dos serviços ao dispor do utente, os quais tive oportunidade de assistir várias vezes e também colaborar.

10.1. Serviço de *Check* Saúde

O serviço *check* Saúde disponibilizado na Farmácia Diamantino integra a medição de diversos parâmetros fisiológicos (pressão arterial) e bioquímicos, nomeadamente, colesterol total, colesterol HDL, triglicérides, glicémia capilar, ácido úrico, hemoglobina e *International Normalized Ratio* (INR).

Este serviço é efetuado na farmácia por qualquer profissional de saúde da equipa que tenha conhecimento dos procedimentos, numa área mais reservada, zona *check* saúde. Esta zona garante um ambiente calmo, o que permite não só efetuar as medicações, mas também inquirir o utente acerca de patologias ou terapêuticas instituídas, fundamentais na interpretação do resultado obtido.

Este serviço é o mais requisitado pelos utentes pois é uma forma rápida, acessível e fidedigna de efetuar o controlo dos valores associados às respetivas patologias, detetar precocemente patologias não diagnosticadas e proceder à referenciação médica. Como tal, tive oportunidade de efetuar várias vezes a medição destes parâmetros.

A medição da pressão arterial é efetuada num tensiómetro digital, onde aparecem os valores de pressão arterial sistólica e diastólica, bem como, os valores de frequência cardíaca. A medição do colesterol total, colesterol HDL, triglicérides, glicémia capilar, ácido úrico e hemoglobina é efetuada no aparelho Callegari CR3000®, por um método espectrofotométrico, e com recurso a enzimas, cuvetes e capilares adequados a cada teste. Na medição do perfil lipídico, o aparelho calcula automaticamente o valor do colesterol LDL, a partir dos valores de colesterol total, colesterol HDL e triglicérides.

Após a medição, os valores são registados no cartão de utente e também na ficha de acompanhamento no Sifarma 2000. Após registo, o profissional de saúde analisa os resultados, tendo em conta a história clínica do utente e os valores de referência, e faz o devido aconselhamento consoante a situação encontrada. O aconselhamento, geralmente, inclui a promoção da adesão à terapêutica, o aconselhamento de medidas não farmacológicas, e a referenciação para consulta farmacêutica ou médica ou até para um serviço de acompanhamento, como a consulta de nutrição.

10.2. Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Este serviço destina-se a auxiliar os utentes a gerir a sua terapêutica farmacológica, através da organização da sua medicação, de acordo com a posologia prescrita, num dispositivo de múltiplos compartimentos.⁵² Este serviço permite minimizar a não adesão à terapêutica não intencional, constituindo uma mais-valia para doentes polimedicados (a tomar quatro ou mais medicamentos), que tenham dificuldade em gerir os seus medicamentos, pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia, ou que tenham uma vida ativa mas considerem o regime terapêutico complexo.

O dispositivo de múltiplos compartimentos utilizado, designado *pill-box*, destina-se a organizar a medicação necessária para uma semana, pois possui vinte e oito alvéolos

divididos por quatro colunas, em que cada uma corresponde a uma hora de toma (ex: jejum, pequeno-almoço, lanche e jantar) e por sete linhas, em que cada uma corresponde a um dia da semana. Esta organização permite ajudar os utentes a tomar a medicação certa às horas certas.

O farmacêutico dispõe nas *pill-box*, consoante o esquema terapêutico, formas farmacêuticas unitárias sólidas destinadas à administração oral, sem o seu acondicionamento primário, e após investigar se cada medicamento mantém a estabilidade no alvéolo no mínimo quatro semanas. Medicamentos higroscópicos, como formas orodispersíveis, efervescentes ou sublinguais, e que necessitem de condições especiais de conservação, como refrigeração, não podem ser organizadas na *pill-box*.⁵² Medicamentos fotossensíveis, como a furosemida, são acondicionados numa película protetora de alumínio antes de serem colocados na *pill-box*.

As *pill-box* são preparadas para diferentes períodos de tempo consoante a disponibilidade do utente para as ir levantar, no entanto, nunca devem ser preparadas para mais de quatro semanas, pois este é o período onde é garantida a estabilidade para a maioria dos medicamentos, depois de retirados do acondicionamento original.

Quando o utente inicia o serviço PIM, é feita uma consulta farmacêutica, onde são reunidos os dados do utente, estados patológicos, alergias e o guia de tratamento. Toda esta informação é revista e avaliada de forma a averiguar se o doente reúne as condições necessárias para obter benefício do serviço e se existe alguma dúvida acerca do esquema, que tenha de ser esclarecida com o médico assistente. Os dados do utente e esquema terapêutico são compilados num documento Excel, que fica guardado na drive da farmácia. Neste documento, o esquema terapêutico é sistematizado numa tabela, que é revista sempre que se prepara uma nova série de *pill-boxes* para o utente, e que deve conter a seguinte informação: o nome e laboratório do medicamento, o lote, a validade, a dosagem, as tomas de acordo com a altura do dia, a forma e a cor do medicamento, o médico prescriptor, a data de preparação da *pill-box*, o lote atribuído, bem como, observações consideradas pertinentes. Com base na tabela inicia-se, no laboratório, a preparação da *pill-box*, já identificada com o nome do utente, nome e contacto da farmácia, lote atribuído e o período a que corresponde (data de início e fim). Após dupla validação farmacêutica da medicação constante no blister, procede-se ao selamento, retirando a película autocolante. O documento Excel referente a cada lote é impresso em triplicado, para que uma copia fique guardada no arquivo físico da farmácia, outra seja assinada pelo utente ou cuidador no momento de levantamento da *pill-box* e arquivada, e a outra seja colada na *pill-box*.

No momento de levantamento da *pill-box*, fornece-se a informação necessária para a correta utilização da mesma, alerta-se o doente caso haja medicação que não possa ser colocada nos alvéolos e solicita-se a devolução das *pill-box* antigas para que seja avaliada a adesão à terapêutica.

10.3. Serviço de Administração de Injetáveis

A administração de vacinas não incluídas no PNV e de injetáveis apenas pode ser efetuada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específica e exclusivamente contratados para esse efeito, de acordo com o enunciado no ponto 2 da Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro, alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro.^{16,17} Assim sendo, na Farmácia Diamantino, apenas duas farmacêuticas estão habilitadas a prestar este serviço. Este serviço é efetuado num gabinete totalmente equipado para que sejam asseguradas as condições de conforto e segurança do doente, nomeadamente, para o tratamento urgente de uma reação anafilática, de acordo com as especificações exigidas na legislação supracitada, tal como já foi referido no ponto 4.3.

Para que o doente possa usufruir deste serviço, é indispensável que apresente uma receita médica com o medicamento injetável ou vacina. Esta receita é fotocopiada para que uma cópia fique arquivada na farmácia. Antes da administração é preenchido um questionário em colaboração com o utente, acerca de alergias, reações adversas e eventuais reações anafiláticas anteriores, onde ficam também registadas outras informações relativas ao medicamento (lote, validade, data e hora de administração) e à administração em si (Anexo 3.4 e 3.5).

Para que possa ser garantida a rastreabilidade do procedimento, deve ainda ficar registado no Sifarma 2000 o nome do utente, a data de nascimento, o medicamento administrado, o lote, a validade, a via de administração e a identificação do farmacêutico que efetuou a administração.

O questionário deve ser assinado pelo utente, em conforme declara que todas as informações que prestou são verdadeiras e que foi aconselhado a permanecer na farmácia trinta minutos após a administração do medicamento.

10.4. Consultas

10.4.1. Serviço Consulta Farmacêutica

A consulta farmacêutica é uma extensão do aconselhamento farmacêutico efetuado diariamente ao balcão, mas propõem-se a disponibilizar ao utente um acompanhamento mais personalizado e completo para que seja tirado o máximo partido da sua medicação. A implementação deste serviço representa o reconhecimento da competência do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, bem como, do impacto que o aproveitamento deste conhecimento especializado tem na melhoria do estado de saúde e qualidade de vida do utente. Este serviço é extremamente útil para doentes polimedicados, seguidos por vários médicos em simultâneo, com terapêuticas crónicas, patologias descontroladas, alterações frequentes na medicação ou dificuldade na manutenção e gestão de sua terapia farmacológica. Tendo em conta este perfil, a maioria dos doentes que recorre à consulta farmacêutica são idosos, no entanto, este é um serviço benéfico para qualquer pessoa que tenha dúvidas em relação aos medicamentos que toma.

Este serviço assenta nos princípios da farmácia clínica, em geral, e no método de Dáder, em particular, segundo o qual o farmacêutico procura obter uma história farmacoterapêutica, a partir dos problemas de saúde e preocupações que o doente relata, bem como, do grau de conhecimento sobre os medicamentos e da adesão à terapêutica. Através do estudo detalhado da história farmacoterapêutica, o farmacêutico consegue detetar problemas relacionados com a medicação reais e potenciais, que devem ser cuidadosamente priorizados e avaliados para que se estabeleça um plano de atuação eficaz. A resolução progressiva dos problemas relacionados com a medicação detetados, muitas vezes complexos, associada à indispensabilidade de avaliar os resultados de todas as intervenções efetuadas, levam a que este acompanhamento tenha de ser prolongado no tempo para que sejam observadas evoluções.

Na Farmácia Diamantino este serviço é prestado pela Dra. Natália, que me deu várias vezes a oportunidade de a acompanhar nas consultadas farmacêuticas. Sempre que é proposta uma consulta farmacêutica, solicita-se que o doente se faça acompanhar de um saco com toda a medicação que tem em casa, receitas e resultados de análises clínicas, na primeira consulta. Todos estes dados ficam registados num impresso de apoio à consulta farmacêutica, bem como, os valores de parâmetros bioquímicos, geralmente, medidos na farmácia após a consulta, e toda a informação obtida na entrevista. Com esta informação, o papel do farmacêutico pode passar por esclarecer

devidamente o doente, principalmente, quando este apresenta dificuldades em seguir corretamente o esquema terapêutico, referenciar ao médico, descrevendo numa carta os problemas relacionados com a medicação suspeitos e solicitando a avaliação da medicação (exemplo, duplicações, omissões e interações medicamentosas ou contraindicações) ou encaminhar para outros serviços, caso seja necessário e se for do interesse do utente.

As consultas farmacêuticas podem também ser direcionadas para preocupações de saúde mais específicas, nomeadamente, programas de cessação tabágica, consulta do viajante ou deteção e controlo de asma.

A experiência de assistir a consultas farmacêuticas foi verdadeiramente enriquecedora e inspiradora, pois permitiu-me constatar o papel diferenciador do farmacêutico na resolução dos problemas causados pela toma incorreta da medicação, que impactam significativamente a qualidade de vida do utente. Como referi, os resultados obtidos nas consultas farmacêuticas são muitas vezes demorados, pelo que percebi a real repercussão da consulta farmacêutica através do ótimo feedback que recebi de alguns utentes, acompanhados há vários meses. O futuro da profissão farmacêutica passa, sem dúvida, por aqui, e foi importante perceber na prática, não só os benefícios, mas também os obstáculos que ainda existem para que este serviço assuma uma importância maior na farmácia comunitária.

10.4.2. Serviço Consulta de Nutrição

As consultas de nutrição são realizadas por uma nutricionista, duas a três vezes por semana. Este serviço é dos mais requisitados uma vez que se adequa a crianças, adultos, idosos, grávidas e desportistas. Apesar das consultas de nutrição serem, geralmente, solicitadas por utentes que pretendem perder peso, destinam-se a qualquer utente que apresente patologias direta ou indiretamente relacionadas com a alimentação (ex: diabetes, hipertensão, colesterol ou triglicéridos elevados, doença celíaca, intolerâncias e alergias alimentares ou alterações gastrointestinais) ou utentes que, mesmo saudáveis, pretendam uma orientação para ter uma alimentação mais equilibrada.

Durante o meu estágio pude acompanhar a primeira consulta de uma utente que pretendia perder peso e também algumas consultas de acompanhamento. Numa primeira consulta são realizadas várias medições (massa corporal, perímetro abdominal, percentagem de massa gorda) e são avaliados os hábitos de vida, os hábitos alimentares e os objetivos do utente. Como base em todas as variáveis, é elaborado um

plano alimentar ajustado às necessidades do utente e são transmitidas dicas sobre como preparar refeições saudáveis e saborosas e que produtos comprar para que o plano seja cumprido. Nas consultas de acompanhamento, determina-se a massa corporal e perímetro abdominal, avaliam-se quais os erros realizados pelo utente e ajusta-se o plano alimentar de acordo com as evoluções.

10.4.3. Serviço Consulta do Pé Diabético

A consulta do pé diabético é realizada por um enfermeiro, quinzenalmente. Esta consulta destina-se a indivíduos de qualquer idade que apresentem diabetes. Tive a oportunidade de presenciar algumas consultas para que pudesse perceber a dinâmica e a sua importância na prevenção das complicações decorrentes da perda de sensibilidade (neuropatia) associada à diabetes, principalmente nos pés.

Durante a consulta, o enfermeiro verifica a presença de feridas ou úlceras, determina se existem deformações e o respetivo grau e avalia a sensibilidade à pressão em vários pontos do pé. Como base nos resultados destes parâmetros, o enfermeiro classifica o risco de desenvolvimento de úlcera e, a partir deste, determina a periodicidade de acompanhamento ou faz o encaminhamento para o médico, quando se trata de um risco elevado. É também avaliado o Índice de Pressão Tornozelo/Braço, através de um doppler que identifica e classifica a presença de doença arterial obstrutiva. Na consulta do pé diabético, efetua-se também o corte de unha, a hidratação da pele e o aconselhamento acerca da correta higienização dos pés e da importância da utilização de meias sem costura e claras. Dada a reduzida consciencialização que ainda existe acerca das consequências da diabetes, principalmente, acerca da importância de prevenir o aparecimento de feridas nos pés destes doentes, o farmacêutico deve sempre abordar a importância da consulta aos doentes diabéticos e questionar se estão a ser acompanhados.

10.4.4. Serviço Consulta de Podologia

As consultas de podologias são realizadas quinzenalmente por um podologista, especializado no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças que afetam os pés. Este serviço destina-se a doentes de todas as idades que sintam algum desconforto ou tenham algum problema relacionado com os seus pés. Na Farmácia Diamantino, este serviço é, maioritariamente, procurado para o tratamento de unhas encravadas, micoses da pele e das unhas, calos e verrugas, bem como, para a correção de postura ou conformação do pé, que pode incluir a encomenda de palmilhas personalizadas. No meu período de estágio, pude assistir a algumas consultas e também fazer encaminhamento a este serviço.

10.4.5. Serviço Consulta de Dermofarmácia

As consultas de dermofarmácia são realizadas, mensalmente, por uma farmacêutica com formação especializada nesta área. Neste serviço, é feita a avaliação do tipo e estado da pele e/ou couro cabeludo, o acompanhamento de algumas patologias, como acne, rosácea, dermatite ou manchas e o aconselhamento dos cuidados a ter no dia-a-dia e dos produtos cosméticos mais indicados para cada tipo de pele e situação. Neste serviço, pretende-se que exista um acompanhamento da evolução dos problemas de pele e couro cabeludo, pelo que o utente é sempre aconselhado a voltar à consulta para que os resultados sejam avaliados.

11. Programa VALORMED

Nos últimos anos tem-se verificado uma consciencialização crescente para a especificidade do medicamento enquanto resíduo e conseqüente necessidade de serem recolhidos e processados em locais de tratamento adequados para o efeito. Foi a partir desta necessidade que nasceu a VALORMED (Sociedade Gestora de resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda), uma sociedade sem fins lucrativos, que veio implementar um sistema autónomo de recolha e tratamento de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica.⁵³

A Farmácia Diamantino, enquanto farmácia aderente à VALORMED, está equipada com um suporte sinalizado para contentores da VALORMED na zona de atendimento. Neste contentor os utentes podem depositar os medicamentos que já não utilizam/necessitam ou que estão fora de prazo, os materiais usados no acondicionamento e embalagem dos produtos (cartonagem, blisters, bisnagas, folheto informativo, frascos, ampolas etc), bem como acessórios utilizados para facilitar a sua administração (colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas).⁵⁴ Também as embalagens fornecidas aos utentes que aderiram ao serviço PIM são aqui colocadas quando já se encontram vazias.

Quando os contentores atingem a capacidade máxima, são fechados processando-se, de seguida, o talão de recolha para a OCP, através do Sifarma 2000. Este talão é assinado por um farmacêutico e colado ao contentor, para que seja recolhido pelo distribuidor e enviado para os centros de triagem.

Sempre que se considere oportuno, os farmacêuticos devem sensibilizar os utentes para a importância de entregar na farmácia os medicamentos fora de uso e informar sobre o tipo de resíduos que pode ser descartado no contentor VALORMED.

12. Farmacovigilância

Após a introdução de um medicamento no mercado, gera-se uma quantidade enorme de informação acerca de seu perfil de segurança, a que é impossível aceder em qualquer ensaio clínico. Como o objetivo de recolher e transformar esses dados em informação de extrema utilidade, nasceu a Farmacovigilância. A Farmacovigilância tem como objetivo a defesa do doente e da Saúde Pública ao promover a segurança dos medicamentos através da deteção, avaliação e prevenção de RAM.⁵⁵

Em 1992 foi criado em Portugal o SNF, que avalia os eventuais problemas relacionados com RAM com AIM em Portugal e implementa medidas de segurança sempre que necessário. O SNF é atualmente constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED e por dez URF, que são responsáveis por promover ações de formação junto dos notificadores e avaliar as notificações de RAM ocorridas nas áreas geográficas dos respetivos conselhos. Caso alguma reação adversa seja reportada por um profissional de saúde da Farmácia Diamantino, esta será analisada pela Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, responsável por analisar todas as notificações da região da Guarda, Castelo Branco e Viseu.⁵⁵

Qualquer profissional de saúde, assim como, qualquer cidadão, quer seja o doente que sofreu a reação quer seja familiar ou cuidador, pode notificar suspeitas de RAM. A notificação poder ser feita através do Portal RAM ou preenchendo o formulário de notificação disponível no site do INFARMED, que deverá ser enviado para o SNF ou URF. Pode ainda ser remetida informação ao SNF e qualquer URF através do email, correio ou até por telefone.⁵⁵

Quando a notificação é efetuada por um farmacêutico, este deve recolher junto do utente uma série de dados que vão ajudar a caracterizar a reação adversa, tais como, sinais e sintomas, duração, gravidade, evolução, nome e lote do medicamento suspeito, data de início e de suspensão da terapêutica, via de administração e todos os medicamentos que sejam usados concomitantemente, incluindo MNSRM e produtos à base de plantas. O farmacêutico enquanto profissional de saúde com quem o utente contacta frequentemente, deve incentivá-lo a relatar reações adversas, procurando ter uma intervenção mais proativa ao questionar, por exemplo, se a medicação está a fazer efeito e se o utente se sente bem com ela.

13. Processamento e Faturação do Receituário

Nos dias de hoje, a maioria dos MSRM dispensados na farmácia são sujeitos a comparticipação. Contudo, para que a farmácia possa receber o reembolso

correspondente às respectivas participações, tem de conferir todas as receitas cujo processo não é totalmente informatizado (manuais e eletrônicas materializadas), para garantir que não existem erros e que foi efetuada uma cedência correta por parte do farmacêutico. Além disso, estas receitas devem ser enviadas mensalmente às devidas entidades de participação.

Após o processamento das receitas que chegam à farmácia, o Sifarma 2000 atribui automaticamente um número, de zero a trinta, e o lote no verso da receita consoante o organismo do qual o utente é beneficiário. Após o processamento, estas receitas são guardadas numa gaveta destinada ao receituário por conferir. Diariamente, as receitas são conferidas, para detetar possíveis erros o mais precocemente possível, e organizadas por organismos e lotes.

Nas receitas manuais deverá ser verificada a identificação do prescriptor, o nome do utente, organismo e número de beneficiário, as vinhetas do prescriptor e local de prescrição, a data de emissão da fatura e de dispensa de medicação, a ausência de rasuras, o carimbo da farmácia e a assinatura do médico, do utente e do farmacêutico/técnico de farmácia de efetuou a dispensa. É também confirmado se todos os medicamentos cedidos correspondem aos medicamentos prescritos e se cumprem com as especificações legais, referentes ao número de embalagens e dimensão das mesmas. Para as receitas eletrônicas materializadas, que correspondem ao plano 99, caso não tenham erros de validação, são conferidos os medicamentos dispensados, a data de dispensa, o carimbo da farmácia, assim como, a assinatura do médico, do utente e do farmacêutico/técnico de farmácia. De seguida, estas receitas são guardadas numa gaveta, destinada às receitas conferidas, separadas pelos respetivos organismos/planos de participação (ex: 01, 48, 46, 99) e organizadas por lote e por ordem crescente de número de receita, sendo que, cada lote é constituído por um máximo de trinta receitas do mesmo organismo de participação. Uma vez que, os lotes de receita fecham às 23h59 do último dia do mês, apenas o último lote de cada organismo de participação pode estar incompleto. As receitas onde foram detetados erros devem ser separadas das restantes para que, posteriormente, sejam corrigidos. Ao longo do meu estágio, pude participar no processo de conferência de receitas.

No início de cada mês, as receitas do mês anterior são enviadas para os organismos de participação, agrupadas por lote e anexadas ao Verbete de Identificação de Lote, correspondente. O Verbete de Identificação de Lote é gerado a partir do Sifarma 2000, sendo depois assinado e datado pelo responsável pela faturação do receituário. Neste

documento constam informações sobre o lote em questão como, o número de receitas que o constituem, o número de embalagens (etiquetas) que vão ser compartilhadas em cada receita, bem como, o PVP (valor pago pelo utente e valor participado) para cada receita e para o lote inteiro. Caso exista mais do que um lote para o mesmo plano/organismo de participação, tem também de ser emitida, no separador da faturação do Sifarma 2000, e enviada, em conjunto com as receitas, a Relação Resumo de Lotes. Neste documento encontra-se a descrição dos lotes onde aparece o número de receitas e a importância total para cada lote, relativamente ao PVP, valor pago pelo utente e valor da participação. É também emitida, a partir do Sifarma 2000, assinada e carimbada, a Guia de Fatura, onde consta a identificação da farmácia, e respetivo código e número de contribuinte, e a quantidade de lotes existente para cada organismo/plano de participação. É ainda gerada, impressa e carimbada a Fatura, onde constam as mesmas informações da Guia de Fatura, complementadas com a quantidade de receitas dispensadas ao longo do mês (por plano de participação e total) e a soma dos PVP de todos os medicamentos dispensados ao longo do mês, o valor total pago pelos utentes e o valor total a pagar pela entidade que participa. Para o plano 97, que corresponde às receitas eletrónicas desmaterializadas validadas com sucesso, existe sempre apenas um lote, uma vez que não existe um número limite de receitas por lote.

As receitas compartilhadas pelo SNS e seus subsistemas públicos são enviadas ao Centro de Conferência de Faturas (CCF), pelos CTT. Para estas receitas devem ser impressos dois documentos Relação Resumo de Lotes, sendo um enviado para o CCF junto com as receitas e o outro arquivado na farmácia para efeitos de contabilidade. Para o CCF é ainda enviada a Fatura e a Guia de Fatura, bem como, as notas de débito ou crédito em caso de retificação de não conformidades detetadas nas faturas emitidas anteriormente, tal como exigido pela Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho.⁵⁶

As receitas compartilhadas por outras entidades são enviadas para a ANF, acompanhadas dos documentos já mencionados e dos talões/recibos de complementaridade das receitas eletrónicas desmaterializadas, devidamente assinados pelos utentes e anexados à cópia do cartão de beneficiário dessa entidade. A ANF faz o devido encaminhamento para as respetivas entidades responsáveis e efetua o reembolso do valor da participação às farmácias, apenas das receitas que não possuem inconformidades após conferência por parte do organismo que participa.

Para as receitas eletrónicas desmaterializadas, não é efetuada conferência, dado que, não fica arquivado na farmácia nenhum documento referente às mesmas e porque toda

a informação é transmitida diretamente e de forma automática ao CCF, pelo Sifarma 2000. No entanto, é necessário conferir o número de receitas e garantir que se encontram sem erros de validação (plano 97 - organismo de receitas eletrónicas desmaterializadas, sem erros de validação).

Após a conferência do receituário pelas entidades competentes, a farmácia é reembolsada pelos respetivos organismos de comparticipação. Se for detetada alguma inconformidade nas receitas enviadas pelas farmácias, o CCF ou a ANF devolvem as receitas em questão às farmácias, acompanhadas de um documento explicativo da razão de devolução, para que sejam retificadas e reenviadas no mês seguinte. Caso a inconformidade possa ser corrigida, a receita é corrigida e são emitidas as respetivas notas de crédito e débito regularizadoras. Estas receitas são incluídas em novos lotes e enviadas no mês seguinte para as devidas entidades, para nova conferência. Sempre que não for possível efetuar a retificação, a farmácia não recebe o valor correspondente à comparticipação das receitas.

14. Responsabilidade Social

Nos últimos anos, temos assistido a uma preocupação crescente por parte de empresas das mais diversas áreas, acerca do impacto que as suas ações têm na sociedade, um conceito conhecido como responsabilidade social. Segundo a Norma Internacional ISO 26000, a responsabilidade social é definida como a responsabilidade assumida por uma organização pelos impactos das suas decisões e atividades na sociedade e no meio ambiente, por meio de um comportamento ético e transparente que deve contribuir para o desenvolvimento sustentável, inclusive a saúde e o bem-estar da sociedade.⁵⁷ Considerando a relação privilegiada que as farmácias têm com a comunidade, baseada na confiança, fidelização e respeito estabelecidos com os utentes ao longo de vários anos, é expectável consigam identificar com mais facilidade os problemas da comunidade onde estão inseridas e ter uma maior consciência das necessidades da mesma. O uso estratégico e ponderado desta informação é crucial para construir projetos que reforcem o papel ativo e distinto da farmácia na sociedade e a reconheçam como agente de mudança que ouve e serve a comunidade.

Como já referi, esta é uma área bastante relevante para as Farmácias Holon, indo de encontro à sua principal missão: prestar um serviço totalmente focado no utente. A Farmácia Diamantino, não é exceção, e como tal, o seu envolvimento em projetos dirigidos à comunidade faz parte do seu dia-a-dia. A importância destes projetos para a Farmácia Diamantino foi reforçada pela recente contratação da Dra. Andreia Martins, cuja experiência de vários anos enquanto assistente social, é uma mais-valia para a

construção de projetos mais ambiciosos e inovadores. Ao longo do meu estágio pude colaborar em vários projetos e ações promovidos pela Farmácia Diamantino, que se revelaram uma experiência bastante enriquecedora.

O primeiro projeto em que participei, decorreu nos dias 20 e 21 de Maio, e consistiu num rastreio de despiste à diabetes e pressão arterial, seguido de um rastreio podológico, aos trabalhadores da empresa J3LP, sediada no Fundão. O meu papel nesta ação consistiu em medir a glicémia capilar, tensão arterial, massa corporal e perímetro abdominal bem como aplicar um questionário que permitia determinar o grau de risco de desenvolvimento de diabetes. O principal objetivo foi consciencializar os participantes acerca das consequências que os resultados fora dos valores de referência poderiam ter na sua saúde, aconselhar a adoção de estilos de vida mais saudáveis e encaminhar, quando adequado, para os serviços disponibilizados pelas Farmácias Holon.

No dia 29 de Maio colaborei na realização de mais um rastreio, desta vez na Associação Cezir Afetos, sediada na Boidobra. Esta avaliação tinha como objetivo a avaliação do risco cardiovascular e tinha como público-alvo uma população mais idosa. Durante o rastreio pude efetuar a medição da pressão arterial e colesterol e fazer o devido aconselhamento, em função dos resultados encontrados.

Pude colaborar também numa sessão de sensibilização dos cuidados específicos que requer a pele do idoso, aos alunos da academia sénior do Fundão. Esta sessão contou com uma apresentação realizada pela Doutora Isabel, responsável pelo serviço de dermofarmácia na Farmácia Diamantino, sobre os cuidados diários a ter com a pele, seguida de demonstração e aplicação de alguns produtos adequados ao cuidado de peles maduras.

Por último, o projeto onde pude ter uma participação mais ativa e que, consequentemente, constituiu uma das experiências mais gratificantes do meu estágio, foi o projeto TEIA (Tempo, Educação, Integração, Ação), promovido pelo Centro Assistencial Cultural e Formativo do Fundão. Este projeto conta com a colaboração de uma equipa multidisciplinar, na qual se inclui a Farmácia Diamantino, e tem como principal objetivo o combate ao isolamento e solidão da população idosa de diversas freguesias do concelho do Fundão. Para a dinamização de projeto, este conta com o apoio de um autocarro equipado e adaptado de forma a levar à população um conjunto de atividades promotoras de saúde física, mental e emocional.⁵⁸ Durante um mês, pude acompanhar a equipa da Farmácia Diamantino em todas as atividades promovidas por este projeto nas aldeias Valverde, Alcaria, Soalheira e Pêro Viseu. Deslocamo-nos duas

vezes as estas aldeias, sendo que, numa primeira fase, a Farmácia Diamantino promoveu um rastreio de despiste à diabetes e pressão arterial e numa segunda fase aplicou um questionário que pretende avaliar o nível de literacia em saúde nesta população, para numa fase avançada poder fazer uma intervenção mais direcionada.

15. Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária constituiu o período mais desafiante do meu percurso académico. Apesar deste estágio ser a derradeira oportunidade para aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF, representa também um momento de aprendizagem imensurável, tanto ao nível de novos conhecimentos, como de competências que só se adquirem na prática. Este estágio ofereceu-me ainda a possibilidade de desenvolver a minha capacidade de comunicação e relacionamento com os utentes. Através de um estágio extremamente bem estruturado pude inteirar-me progressivamente de todas as atividades da farmácia comunitária, começado na parte da receção de encomendas passando, numa fase posterior, a poder assistir às diversas consultas dos serviços disponibilizados, efetuar a determinação de parâmetros bioquímicos, realizar a conferência e organização do receituário e participar em intervenções na comunidade e, por fim, iniciar a etapa mais exigente de atendimento e aconselhamento ao utente.

Toda esta evolução seria impossível sem a equipa fantástica da Farmácia Diamantino que, apesar da sua rotina atarefada, me acolheu e foi incansável, estando sempre disponível para responder a todas as minhas dúvidas. O empenho, dedicação e profissionalismo demonstrados por todos colaboradores da Farmácia Diamantino fizeram-me crescer enquanto pessoa e enquanto futura profissional de saúde, e por isso, tenho muito a agradecer-lhes. Deixo um agradecimento especial à minha orientadora de estágio, Dra. Natália Craveiro, cujo contributo para a minha formação foi bastante além da demonstração do funcionamento da farmácia comunitária, ao me desafiar constantemente, exigir sempre mais de mim, incitar o meu espírito crítico e partilhar comigo um pouco da sua experiência. Os ensinamentos e ideais que me transmitiu mudaram totalmente a minha perceção do potencial da Farmácia Comunitária e da prática farmacêutica, e pretendo levá-los comigo e pô-los em prática ao longo de todo o meu percurso profissional enquanto farmacêutica.

16. Bibliografia

- 1 A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> (accessed Oct 10, 2021).
- 2 Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009. .
- 3 Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/> (accessed Oct 10, 2021).
- 4 Apresentação - A Ordem dos Farmacêuticos - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/apresentacao/> (accessed Oct 10, 2021).
- 5 Proposta de novo Código Deontológico em discussão nas Assembleias OF - Notícias - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/proposta-de-novo-codigo-deontologico-em-discussao-nas-assembleias-of/> (accessed Oct 10, 2021).
- 6 ANF – APEF. <https://apef.pt/anf/> (accessed Oct 10, 2021).
- 7 INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P – SNS. <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/infarmed-autoridade-nacional-do-medicamento-e-produtos-de-saude-ip/> (accessed Oct 10, 2021).
- 8 Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Diário da República n.º 168/2007 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 9 Quem somos | Farmácias Holon. <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos> (accessed Oct 10, 2021).
- 10 Portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro. Diário da República n.º 177/2012 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 11 Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de Março. Diário da República n.º 48/2007 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 12 Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Outubro. Diário da República n.º 148/2012 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 13 Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de Julho. Diário da República n.º 145/2014 - II Série. Ministério da Saúde. .
- 14 Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro. Diário da República n.º 177/2005 - I Série B. Ministério da Economia e da Inovação e da Saúde. .
- 15 Decreto-Lei n.º 58/2016, de 29 de Agosto. Diário da República n.º 165/2016 - I Série. Trabalho Solidariedade e Segurança Social. .
- 16 Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro. Concelho Diretivo do INFARMED. .

- 17 Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro. Concelho Diretivo do INFARMED. .
- 18 Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de Dezembro. Diário da República n.º 303/2004 - II Série. Ministério da Saúde - INFARMED. .
- 19 Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de Outubro. Conselho Diretivo do INFARMED. .
- 20 Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho. Diário da República n.º 105/2015 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 21 Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de Junho. Diário da República n.º 125/2015 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 22 Portaria n.º 405-A/2019, de 19 de Dezembro. Diário da República n.º 244/2019, I Série. Ministério da Saúde. .
- 23 Portaria n.º 154/2016, de 27 de Maio. Diário da República n.º 102/2016 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 24 Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. .
- 25 Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Outubro. Diário da República n.º 167/2006, I Série. Ministério da Saúde. .
- 26 Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.
https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aeao2-a266-4176-b3ee-a2983bdf790 (accessed Oct 10, 2021).
- 27 Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, I Série A. Ministério da Saúde. .
- 28 Decreto-lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República nº18/1993 - I Série A. Ministério da Justiça. .
- 29 Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Diário da República nº 236/1994 - I Série B. Ministério da Justiça. .
- 30 Circular Informativa INFARMED: N.º 166/CD/100.20.200. .
- 31 Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio. Diário da República n.º 93/2010 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 32 Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de Junho. Diário da República n.º 125/2015 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 33 Regimes excepcionais de comparticipação - INFARMED I.P.
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao> (accessed Oct 10, 2021).
- 34 Despacho n.º 17690/2007, de 10 de Agosto. Diário da República n.º 154/2007 - II Série. Ministério da Saúde. .
- 35 Deliberação n.º 25/CD/2015, de 18 de Fevereiro. Conselho Diretivo do INFARMED. .

- 36 Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P.
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci (accessed Oct 10, 2021).
- 37 Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de Abril. Diário da República n.º 69/2020 - II Série, 3º Suplemento. Ministério da Saúde. .
- 38 Despacho n.º 5315/2020, de 5 de Maio. Diário da República n.º 89/2020 - II Série. Ministério da Saúde. .
- 39 Circular Informativa INFARMED: n.º 024/CD/550.20.001. .
- 40 Circular Normativa INFARMED: n.º 005/CD/550.20.001. .
- 41 Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. Diário da República n.º 185/2008 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 42 Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho. Diário da República n.º 118/2010 - I Série. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. .
- 43 Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho. Diário da República n.º 147/2003. I Série A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. .
- 44 Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho. Diário da República n.º 145/2008 - I Série I. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. .
- 45 Regulamento (UE) 2017/745, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Abril. .
- 46 Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República n.º 129/2004 - I Série B. Ministério da Saúde. .
- 47 Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Diário da República n.º 153/2004-I Série B. Ministérios da Economia e da Saúde. .
- 48 Despacho n.º 18694/2010, de 16 de Dezembro. Diário da República n.º 242/2010 - II Série. Ministério da Saúde. .
- 49 Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P.
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> (accessed Oct 11, 2021).
- 50 Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Diário da República n.º 211/2007 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 51 Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril. Diário da República n.º 69/2018, I Série. Ministério da Saúde. .
- 52 Norma Geral Para a Preparação Individualizada de Medicação - Ordem dos Farmacêuticos.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (accessed Oct 11, 2021).

- 53 Quem somos :: ValorMed. <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (accessed Oct 11, 2021).
- 54 CIDADÃO E COMUNIDADE :: ValorMed. <http://www.valormed.pt/paginas/12/cidadao-e-comunidade> (accessed Oct 11, 2021).
- 55 Farmacovigilância - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia (accessed Oct 9, 2021).
- 56 Portaria n.º 223/2015, de 27 de Julho. Diário da República n.º 144/2015 - I Série. Ministério da Saúde. .
- 57 Responsabilidade Social das Empresas. <https://www.dgae.gov.pt/servicos/sustentabilidade-empresarial/responsabilidade-social-das-empresas.aspx> (accessed Oct 11, 2021).
- 58 TEIA – Tempo, Educação, Integração, Ação | Portugal Inovação Social. <https://inovacaosocial.portugal2020.pt/project/teia-tempo-educacao-integracao-acao-2/> (accessed Oct 11, 2021).

Anexos

Anexo 1.1 - Comunicação em painel apresentada no XVI CICS-UBI Symposium 2021

Development of Intranasal Micro and Nanoemulsions of Nestorone for Acute Neuroprotection in Stroke

Lina Rodrigues^{1,2}, Samuel Silvestre^{1,3}, Adriana O. Santos^{1,2}

¹ CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal ² FCS – Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal ³ FCS – Faculty of Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

Introduction

Nestorone (NES) is emerging as a potential neuroprotective drug in stroke. This neurosteroid has been shown to reduce infarct area sizes and prevent functional impairments in rats subjected to ischemic stroke¹. Given its poor oral bioavailability, intranasal administration might be a practical and non-invasive way of rapidly targeting NES to the brain².

Aim

To develop micro and nanoemulsions of nestorone at 0.48 mg/mL (O/W) suitable for intranasal administration to improve its brain bioavailability.

Methods

Micro and nanoemulsions (O/W) were prepared by the spontaneous emulsification technique. The aqueous phase with a variable composition, was added to the emulsion preconcentrates, followed by manual mixture.

Formulations were studied for droplet mean size and polydispersity index (PDI) (Zetasizer Nano ZS, Malvern)

Nanoemulsion Preconcentrate

- NES was dissolved at **22,4 mg/g**

Microemulsion Preconcentrate

- NES was dissolved at **18,4 mg/g**

Aqueous phase mixed with preconcentrate at 2,2% (w/w)

Aqueous phase mixed with preconcentrate at 2,6% (w/w)

Aqueous Phase

- Phosphate Buffer (20 mM), pH 7 with:
- NaCl 0,6%** - isotonicizing agent;
 - NaCl 0,6% + Bovine Serum Albumin (BSA) 2%** - brain targeting and emulsion stabilizer.

Results

Nanoemulsions: Both aqueous phases originated very homogenous nanoemulsions (diameter < 200 nm; PDI < 0.1). Nestorone incorporation did not increase Z-ave nor PDI values

Microemulsions: Both aqueous phases originated fine microemulsions (diameter < 40 nm) but only the vehicle without BSA allowed high homogeneity (PDI < 0.1), not changed by NES.

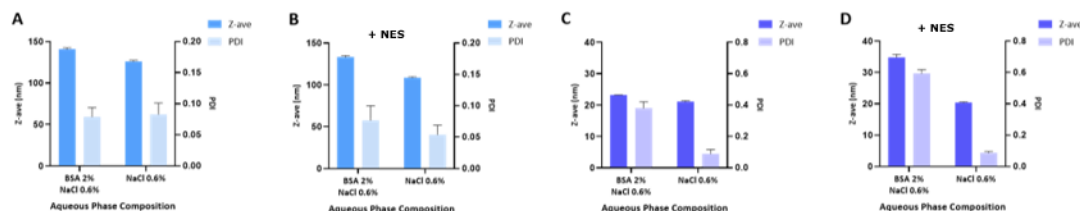


Figure 1 – Droplet Mean Size (Z-ave) and PDI of prepared nanoemulsions and microemulsions. Nanoemulsions without nestorone (NES); B. nanoemulsions loaded with NES. C. Microemulsions without NES; D. Microemulsions loaded with NES. Data are mean + SD (n=6 measurements, obtained with 2 independent dilutions).

Conclusion

Nestorone micro and nanoemulsions were successfully prepared, achieved the target drug strength (0.48 mg/mL) and showed high homogeneity, both potentially suitable for intranasal administration.

References

- Tanaka M, Ogaeri T, Samsonov M, Sokabe M. Nestorone exerts long-term neuroprotective effects against transient focal cerebral ischemia in adult male rats. *Brain Res.* 2019 Sep;1719:288-96.
- Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric.* 2013 Aug;16 Suppl 1:69-78.

Acknowledgements

The work was supported by European Regional Development funds through the Operational Programme "Centro 2020", through the ICON project (reference CENTRO-01-0145-FEDER-000013) and national funds through "Fundação para a Ciência e a Tecnologia" (reference UIDB/00709/2020).

Anexo 2.1 - Medicamentos cedidos em regime de ambulatório na Farmácia Hospitalar do CHUCB

Patologia Especial	Legislação
Acromegália	Portaria nº 321/2017, de 25/10, alterada pela Deliberação nº 29/CD/2018 de 13/03
Artrite reumatóide, Espondilite anquilosante, Artrite psoriática, Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	Portaria nº48/2016, de 22/03, atualizada no Anexo I pela Deliberação nº 070/CD/2020, de 03/09. Alterado pela Portaria nº198/2016 de 20/07 e Portaria nº282/2017 de 25/09
Deficiência da hormona de crescimento na criança, síndrome de Turner, perturbações do crescimento, síndrome de Prader-Willi e terapêutica de substituição em adultos	Despacho nº 12455/2010, de 22/07
Doença de Crohn ou colite ulcerosa	Portaria nº 351/2017, de 15/11
Esclerose lateral amiotrófica	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Esclerose Múltipla	Portaria nº 330/2016, de 20/12, alterada pela Portaria nº 302/2018 de 26/11
Fibrose quística	Despacho nº 24/86 de 2/02
Hepatite C	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02, Portaria n.º 216-A/2015, de 14/04, Portaria n.º 146-B/2016, de 12/05, Portaria n.º 28/2017, de 26/01, Portaria n.º 111/2017, de 15/05 e pela Portaria n.º 35/2018, de 1/12.
Hidradenite supurativa (hidrosadenite supurativa ou acne inversa)	Portaria nº 38/2017, de 26/01
Hiperfenilalaninemia	Despacho nº 1261/2014, de 14/01

Ictiose	Portaria nº 36 de 2018, de 26/01
Infeção VIH	Despacho nº 6716/2012, de 17/05
Insuficiência crónica e Transplantação Renal	Portaria nº 255/2018, de 7/09
Insuficiência Renal Crónica	Despacho n.º 10/96, de 16/05, alterado pelo Despacho n.º 9825/98, de 13/05, Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Despacho n.º 19972/99 (2ª série), de 20/09
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante hepático alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante renal alogénico	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Síndrome de Lennox-Gastaut	Despacho n.º 13622/99, de 26 de maio

Anexo 2.2 - Ficha de requisição de medicamentos hemoderivados - "Via Farmácia"

Número de série 2200361

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^())*

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	QUADRO A
---	---	-----------------

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	QUADRO B
--	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)*

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.


II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;
- Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo 2.3 - Ficha de requisição de medicamentos hemoderivados - “Via Serviço”

Número de série 1492558 VIA SERVIÇO



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legít.)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civ., n.º do processo, n.º de ordem do SNS)

QUADRO A

Apoie etiqueta autocolante, coligada ao auto. Enrolar dentro autocolante, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacéutica, via de administração)

Dose/Freqüência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lote origem/Fornecedor	N.º Cert. INFRMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hematologia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (assinatura) _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração *)

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lote origem	Assinatura/N.º Mec.

(*) É responsável pela verificação de conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

MSF nº 1551/2000 (2.ª série), do Ministério da Saúde Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 201, de 30 de Outubro de 2000.

Anexo 2.4 - Impresso para requisição de MEP (Anexo X)

ANEXO X⁵

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 1593, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

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

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

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

Anexo 2.5 - Panfleto sobre o Cancro do Pulmão

Acompanhamento do doente

Atualmente, com o avanço e melhoria na deteção e tratamento precoces do cancro, muitas pessoas ficam curadas.

Depois de tratar o cancro do pulmão, é importante fazer avaliações gerais periódicas do estado de saúde pelo que, regularmente, o médico avalia a recuperação e verifica se houve recorrência da doença. Para tal, são realizados alguns exames:

- Exame físico
- Radiografia (raio-X) ao tórax
- Testes laboratoriais

Os exames regulares ajudam a assegurar que quaisquer alterações são detetadas e tratadas, se necessário.

Se surgir qualquer problema de saúde no período entre as consultas marcadas, contacte o seu médico.

BIBLIOGRAFIA

"Cancro do Pulmão", Liga Portuguesa Contra o Cancro (disponível em <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-pulmao/>, consultado a 07/04/2021)

"Cancro do Pulmão", Fundação Portuguesa do Pulmão (disponível em www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/cancro-do-pulmao#159, consultado a 07/04/2021)

"Quimioterapia: Guia de Orientação", IPO Porto (disponível em <https://www.ipoportor.pt/dev/wp-content/uploads/2017/08/DSN20150006-IPO-Guia-Quimioterapia-E.01.pdf>, consultado a 02/04/2021)

Serviços Farmacêuticos

Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
Quinta do Abílio
6200-251 Covilhã

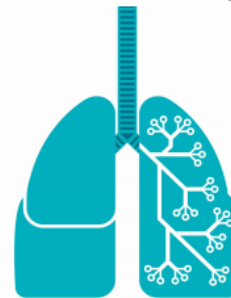
Telefone: 275 330000

Conheça quem somos em www.facebook.com/centrohospitalarcovadabeira e saiba mais em www.chcbeira.pt



Guia

Cancro do Pulmão



Serviços Farmacêuticos



CHCB GUIA CHCB

Ed. 1 Rev. 0

O Cancro do Pulmão

O cancro do pulmão é dos tipos de cancro mais frequentes.

Pode ser classificado num de dois grupos principais, dependendo de qual o aspeto das células envolvidas quando observadas ao microscópio:

Cancro do Pulmão de não-pequenas células - é o mais comum e, geralmente, cresce e metastiza mais lentamente, ou seja, tem um comportamento menos agressivo

Cancro do Pulmão de pequenas células - é menos comum e cresce mais rapidamente, sendo mais provável que metastize para outros órgãos.

Quais os tratamentos disponíveis?

O tratamento depende de vários fatores, como o **tipo de cancro**, o **tamanho**, a **localização**, a **extensão do tumor** e o **estado geral de saúde da pessoa**.

Cirurgia

É uma operação para remoção do tumor. O tipo de cirurgia realizada depende da localização do tumor no pulmão.

Radioterapia

Consiste na utilização de raios de elevada energia para matar as células cancerígenas. Pode ser usada antes da cirurgia, para diminuir o tamanho do tumor, ou após a cirurgia, para destruir células cancerígenas que tenham ficado na área tratada. Pode ser combinada com a quimioterapia, como tratamento primário do tumor em alternativa à cirurgia. Pode também ser utilizada com o objetivo de aliviar os sintomas, como a falta de ar.

Quimioterapia

Consiste na utilização de fármacos anticancerígenos para matar as células tumorais. Pode ser usada para controlar o crescimento do tumor ou aliviar sintomas. Grande parte dos fármacos anticancerígenos são administrados por injeção direta numa veia ou através de um catéter. Alguns são administrados por via oral, sob a forma de comprimidos.

Os principais efeitos secundários associados à quimioterapia são:

- Náuseas e vômitos
- Falta de apetite
- Diarreia ou obstipação
- Alteração do paladar
- Boca seca e feridas bucais

A manifestação destes efeitos depende da especificidade dos medicamentos, da dose utilizada e da sensibilidade individual de cada doente daí que não sejam sentidos da mesma maneira por todos os doentes.

Anexo 2.6 - Folheto Informativo sobre a Ciclofosfamida

Guia Ciclofosfamida

Código: CHCB.GUIA.FARM.23 Edição: 1 Revisão: 0

Advertências e Precauções

A Ciclofosfamida é um medicamento utilizado no cancro que atua parando a divisão das células cancerígenas.

Fale com o seu médico antes de tomar ciclofosfamida se:

- fez recentemente radioterapia ou quimioterapia;
- tem diabetes;
- tem problemas de fígado ou de rins (o seu médico irá verificar o estado do funcionamento do seu fígado e rins através de um teste sanguíneo);
- tem problemas de coração ou fez radioterapia na zona do coração;
- tem um estado de saúde fraco ou é frágil;
- é idoso.

Evite ter contacto com pessoas com tosse ou outros sintomas de infeção, pois pode estar mais suscetível a infeções, se a contagem no número de células sanguíneas descer.

Deve manter as gengivas saudáveis, devido ao risco acrescido de ocorrerem infeções e úlceras na boca.

Uma vez que, a ciclofosfamida pode lesar o revestimento da sua bexiga, deve informar o seu médico de imediato se notar que tem sangue na urina.

Homens e mulheres não devem tentar ter um filho durante o tratamento ou, pelo menos, nos 6 meses após o tratamento, pois podem ocorrer lesões no feto.

Administração

Este medicamento é, preferencialmente, administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa), durante aproximadamente uma hora, sob a supervisão de um especialista em oncologia. A veia pode ser no braço, no dorso da mão ou numa veia do pescoço

A dose e a frequência da administração podem ser alteradas pelo seu médico, consoante os resultados das suas análises.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Efeitos Indesejáveis

No verso deste folheto estão descritos os efeitos secundários e a sua frequência, embora os mesmos não se manifestem em todas as pessoas.



Contacte o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- nódoas negras sem ter batido ou sangrar das gengivas;
- se se sentir muito pálido, letárgico e cansado;
- sangue na urina, dor ou redução do volume de urina.





Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.
Tel.: 275330000 Ext.: 11908

  **Serviços Farmacêuticos**

Data de elaboração: Abril de 2021
Fonte de informação: Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo do Fármaco Ciclofosfamida Endoxan®

 REPÚBLICA PORTUGUESA  SNS SERVIÇOS Nacionais de Saúde  Centro Hospitalar Universitário Cívico da Beira, E.P.E. 

Guia Ciclofosfamida

Código: CHCB.GUIA.FARM. 23 Edição: 1 Revisão: 0



Efeitos Indesejáveis

Os efeitos indesejáveis **muito frequentes** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:

- Doenças do sangue e do sistema linfático: redução no número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas no sangue;
- Queda de cabelo;
- Cistite (infecção na bexiga/infecção urinária) - pode ser reconhecida por dor à passagem da urina.
- Microhematúria (presença de pequenas quantidades de sangue na urina, não visíveis a olho nu);
- Febre.

Os efeitos indesejáveis **frequentes** podem afetar até de 1 em cada 10 pessoas:

- Infeções;
- Arrepios;
- Astenia;
- Fadiga;
- Indisposição;
- Inflamação da mucosa;
- Macrohematúria (presença de sangue na urina, visível a olho nu);
- Nenhuma contagem de esperma.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

Serviços Farmacêuticos





Farmácias Portuguesas

Criança com Febre



A febre é um sinal de alerta muito frequente nas crianças. Por isso, importa os pais saberem lidar de forma adequada com este sinal tão comum.

UM SINAL, NÃO UMA DOENÇA

A febre, por si, não é uma doença, é um sinal, ou seja, uma resposta do nosso organismo no combate às infeções. A febre tem benefícios, tais como:

- Diminui o ritmo de crescimento de algumas bactérias ou vírus;
- Aumenta a função de defesa do sistema imunitário.

SERÁ FEBRE?

Para saber se a criança tem febre não basta pôr a mão na testa. Importa saber qual o valor da temperatura. Considera-se febre a subida de, pelo menos, 1°C acima da temperatura basal média diária individual (temperatura do corpo medida em repouso, normalmente imediatamente após acordar). A temperatura pode ser medida com termómetros digitais, de vidro com coluna líquida de galinstão ou de infravermelhos (à distância ou de contacto). Deve seguir as indicações fornecidas por cada fabricante, e mantê-los limpos para não originar erros de leitura.

MEDICÇÃO DA TEMPERATURA

Medição retal - é o método mais rigoroso. Coloque a criança deitada de costas, lubrifique a extremidade do termómetro e introduza a ponta, em cerca de 3 cm no ânus, num trajeto paralelo às costas da criança;

Medição oral - só deve ser realizada a partir dos 5 anos. Deve colocar a ponta do termómetro debaixo da língua e pedir à criança para manter a boca fechada durante cerca de 3 minutos, enquanto é feita a leitura;

Medição axilar - menos preciso, mas um método bastante prático. O termómetro deve ser colocado na axila (de forma a tocar na pele e não na roupa), mantendo-se o braço firmemente encostado ao tronco, durante a leitura;

Medição timpânica - só deve ser realizada a partir dos 3 anos. Coloca-se o termómetro por infravermelhos no ouvido. Devem ser realizadas 3 determinações seguidas e deve seleccionar o valor medido mais elevado.

Medição	Febre	Medição	Febre
Retal	≥ 38,0°C	Axilar (axila)	≥ 37,6°C
Oral	≥ 37,6°C	Timpânica	≥ 37,8°C

É AGORA?

Se a criança tem febre, mas continua com interesse pelas brincadeiras, está alerta e reativa e come e bebe normalmente permanença atento e vigilante. Aplique, algumas medidas gerais para tentar diminuir:

UTENTE:

FARMÁCIA:

TEL.:

1. Mantenha um ambiente com uma temperatura amena;

2. Adeque o vestuário e a roupa da cama à sensação de frio/calor;

3. Ofereça água ou leite (aos bebés);

4. **Não faça** arrefecimento (com banho frio, compressas, álcool ou ventoinhas) para baixar a temperatura – tal vai diminuir a temperatura da pele e provoca uma subida da temperatura;

Se o bebé se sentir desconfortável pode ser necessário que o médico pediatra recomende um medicamento antipirético (diminuem a febre). Neste caso, cumpra o plano de tratamento até ao fim. As doses são em função do peso e idade da criança, bem como a própria forma farmacêutica, e devem ser medidas com rigor; além disso, os horários e os intervalos entre as tomas devem ser cumpridos.

LEVAR AO MÉDICO?

Há situações que requerem uma **intervenção médica imediata**. Tal, é o que deve fazer se:

A febre for acompanhada de: sonolência excessiva ou incapacidade em adormecer; choro inconsolável; sede insaciável; fraqueza; náuseas e vómitos; diarreia; dificuldade em engolir ou falta de apetite; irritabilidade; dificuldades respiratórias; palidez; aparecimento de manchas na pele nas primeiras 24 a 48 horas; urina turva e/ou com mau cheiro; convulsão;

Temperatura axilar ≥ 39,0°C ou retal ≥ 40,0°C, se idade inferior a 6 meses; Temperatura axilar ≥ 40,0°C ou retal ≥ 41,0°C, após os 6 meses de idade;

For um bebé com menos de 3 meses de idade;

Febre em criança com uma doença crónica grave;

Febre com duração superior a **3-5 dias completos** ou reaparecimento de febre após **2 a 3 dias sem febre**.

COM A AJUDA DESTA FARMÁCIA

Uma criança com febre deve sempre os pais preocupados. Mas o farmacêutico pode informar sobre dispositivos e técnicas de medição da febre e quanto à utilização correta e segura dos medicamentos. O farmacêutico está ainda apto a orientar caso seja necessário recorrer ao médico.

Anexo 3.2 - Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado “Solução Oral de Cloridrato de Propranolol 10 mg/mL”

Nº de Lote do Medicamento Manipulado	Data da preparação	Operador	Nome do cliente	Contacto do cliente	Nome do prescritor	Medicamento	Quantidade total do medicamento (ml)	Observações
110_2021	19/06/2021	Lina	Valentina Oliveira Verissimo	239488700	Drª Dina Rodrigues	Solução oral de cloridrato de propranolol 10mg/ml	72 ml	

Matérias-primas		Origem	Farmacopela	Quantidade para 100 ml	Quantidade pesada	Operador	Supervisor
Inderal 40 mg	12752/09-2023	Astrazeneca	FPIX	1000 mg	720 mg - 18 comp	Lina	Natália
Xarope Comum	01123/ 11-2022	Labchem	FPIX	qbp 100 ml	qbp 72 ml	Lina	Natália
Essência de banana	2830529/ 02-2022	Labchem	FPIX	1 gota	1 gota	Lina	Natália
Água Purificada	001/021/01/ 01-2022	Dimor	FPIX	11,1 ml	8,8 ml	Lina	Natália

Técnica de preparação	Operador	Supervisor
1. Verificar o estado de limpeza da bancada e do material a utilizar	Lina	Natália
2. Desinfectar com álcool a 70° a bancada de trabalho e o material a utilizar	Lina	Natália
3. Pulverizar em almofariz 18 comprimidos de Inderal a 40 mg até obter um pó fino e homogêneo	Lina	Natália
4. Adicionar aos poucos 8,8 ml de água purificada e misturar com o pó até obter uma solução homogênea	Lina	Natália
5. À mistura anterior adicionar 10 ml de Xarope Comum e homogeneizar	Lina	Natália
6. Transferir todo o conteúdo do almofariz para uma proveta graduada	Lina	Natália
7. Lavar o almofariz e o pó com 10 ml de Xarope Comum e transferir para a proveta graduada	Lina	Natália
8. Adicionar 1 gota de Essência de Banana e homogeneizar	Lina	Natália
9. Perfeitar o Volume a 72 ml com Xarope Comum e homogeneizar	Lina	Natália
10. Verificar o pH e se necessário corrigir. Realizar os ensaios de verificação previstos no FGP, Acondicionar e rotular	Lina	Natália
11. Lavar e secar o material utilizado.	Lina	Natália

Embalagem

Tipo de embalagem	Capacidade do recipiente	Nº de lote	Origem	Operador
Frasco de âmbar escuro e rolhado	100 ml		Plural	Natália

Verificação

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

Aprovação do Diretor Técnico ou Substituto

Aprovado	Data
Natália	19/06/2021

Anexo 3.3 - Rótulo do Medicamento Manipulado “Solução Oral de Cloridrato de Propranolol 10 mg/mL”

<p>Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três Igaras 16 - 6230-421 Furado 27577-1065 farmacia.diamantino@grupoc-hdcm.pt</p>	<p>Utente: Valentina Oliveira Verissimo Médico: Dr.ª Dina Rodrigues Instituição: Posologia: 1 ml de 8h/8h CNP: 7988030 PVP: 23,99 euros Medicamento Compartilhado pelo SNS: SIM Lote: 110_2021 Data de Preparação: 19/06/2021 Prazo de Utilização: 02/07/2021 Condições de Conservação: Substância manipulada sob receita médica.</p>
<p>Solução Oral de Propranolol a 10 mg/ml Inderal 40 mg - 18 comprimidos (720mg Propranolol) Água Purificada - 8,8 ml Essência de Banana - 1 gota Xarope Comum - qbp 72 ml</p>	<p>Precauções: Manter fora da vista e do alcance das crianças</p>
<p>Excipientes de menção obrigatória: Lactose/ Carboximetilcelulose de cálcio/ Gelatina/ Carmim Estearato de Magnésio/ Hipromelose/ Glicerol/ Dióxido de Titânio 100 ml de Solução Propranolol a 10mg/ml contém 1000 mg de Propranolol</p>	<p>Condições de Conservação: Conservar ao abrigo da luz Conservar à Temperatura Ambiente Conservar no frigorífico</p>
<p>Quantidade dispensada: 72 ml</p>	<p>Quantidade dispensada: 72 ml</p>

Precauções:

Manter fora da vista e do alcance das crianças

(1) Referência Monografia Fórmula Oficial OU Descrição da Fórmula Magistral

Ca. Fórmula Oficial: Contém. Evoluinte. de. massa. e. atividade. a. ocasião. de. preparação. em. g. / ml. (1)

Condições de Conservação:

Conservar ao abrigo da luz

Conservar à Temperatura Ambiente

Conservar no frigorífico

Anexo 3.4 - Impresso de registo - Serviço de Administração de Vacinas

IMPRESSO DE REGISTO		CÓDIGO:
Serviço de Administração de Vacinas Questionário de Avaliação		EDIÇÃO:
		Página 1 de 1
NOME DO CLIENTE: _____		
DATA DE NASCIMENTO: _____	CONTACTO: _____	
PRESCRITOR: _____	CONTACTO: _____	
VACINA ADMINISTRADA: _____	LOTE: _____	VALIDADE: _____
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC	LOCAL ANATÓMICO: _____	
QUESTÕES	SIM	NÃO OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR EM CASO AFIRMATIVO)
Sente-se doente hoje?	_____	_____
É alérgico a algum medicamento, alimento ou vacina? (pesquisar especificamente alergia ao ovo)	_____	_____
Já sofreu alguma reação alérgica grave a uma vacina?	_____	_____
Alguma vez teve efeitos indesejáveis ou outras reações a alguma vacina (p. ex., desmaio, convulsão, ataque de pânico)?	_____	_____
Tem algum problema de saúde?	_____	_____
Utiliza habitualmente medicamentos?	_____	_____
Nos últimos 3 meses fez algum tratamento que tome o sistema imunitário fraco? (p. ex., «cortisona», radioterapia)	_____	_____
Para mulheres em idade fértil: está grávida ou planeia engravidar?	_____	_____
APENAS NO CASO DE VACINAS VIVAS	SIM	NÃO OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR EM CASO AFIRMATIVO)
Durante o último ano, recebeu alguma transfusão de sangue, derivados do sangue ou imunoglobulina?	_____	_____
Recebeu alguma vacina nas últimas 4 semanas?	_____	_____
ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR: _____	<input type="checkbox"/> FARMACÊUTICO <input type="checkbox"/> ENFERMEIRO**	
Declaro que as informações que prestei são verdadeiras e que fui aconselhado a permanecer na farmácia durante 30 minutos após a administração da vacina.		
ASSINATURA DO CLIENTE: _____	DATA: _____	
<small>* Registo obrigatório nos termos da Deliberação n.º 139/CD/2010, do INFARMED I, P., n.º 6. ** Se necessário continuar no verso. *** Nos termos do n.º 3 da Deliberação n.º 145/CD/2010, a administração de vacinas deve ser executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros específicos e exclusivamente centrados para esse efeito.</small>		
ELABORADO POR: _____	DATA: _____	
APROVADO POR: _____	DATA: _____	

Anexo 3.5 – Impresso de registo - Serviço de Administração de Injetáveis

IMPRESSO DE REGISTO

Serviço de Administração de Injetáveis
Questionário de Avaliação

CÓDIGO: _____

EDIÇÃO: _____

Página 1 de 2

NOME DO CLIENTE: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

CONTACTO: _____

PRESCRITOR: _____

CONTACTO: _____

QUESTÕES

SIM NÃO OBSERVAÇÕES (ESPECIFICAR SE APLICÁVEL)

É alérgico a algum medicamento ou alimento?

Alguma vez teve reações à administração de injetáveis,
como desmaio, convulsão, ataque de pânico?

Tem algum problema de saúde?

Utiliza habitualmente medicamentos?

Para mulheres em idade fértil: está grávida?

Declaro que as informações que prestei são verdadeiras e que fui aconselhado a permanecer na farmácia durante 30 minutos após a administração do medicamento injetável.

ASSINATURA DO CLIENTE: _____

DATA: _____

DATA: _____

HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR: _____

FARMACÉUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO: _____

LOTE: _____

VALIDADE: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC

LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES

DATA: _____

HORA: _____

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR: _____

FARMACÉUTICO ENFERMEIRO

MEDICAMENTO ADMINISTRADO: _____

LOTE: _____

VALIDADE: _____

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: IM SC

LOCAL ANATÓMICO: _____

OBSERVAÇÕES