



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Identificação de estabilizadores de microRNA para  
desenvolvimento de formulação com aplicação na  
Doença de Alzheimer  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Ana Isabel Branco Pires**

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

Orientador: Prof. Doutora Fani Sousa

**Covilhã, setembro de 2014**



# Agradecimentos

O meu primeiro e maior OBRIGADO é para os meus pais, Gualter e Isabel, que me proporcionaram a oportunidade de estudar e tirar um curso. Mais do que isso, permitiram que pudesse vivenciar as experiências inerentes à vida académica e o meu crescimento com todas as aventuras e desafios vividos na cidade da Covilhã. Obrigado por serem desde sempre o meu apoio e incentivo e acreditarem e confiarem em mim.

Aos amigos que fiz nesta cidade, que me acompanharam e acompanhei ao longo desta jornada. Obrigado por toda a alegria, companheirismo e contributo positivo que deram à minha estadia na Covilhã.

Também aos amigos de Bragança, que embora à distância, estiveram sempre presentes.

À profª Fani Sousa, minha orientadora da componente de investigação, quero agradecer a disponibilidade, incentivo no meu trabalho e também pela paciência e compreensão.

Um obrigada à Drª Almerinda Alves e restante equipa de profissionais da farmácia hospitalar do CHTMAD pela amizade e boa disposição, pelos ensinamentos transmitidos e pelas experiências proporcionadas.

Agradeço também à Drª Eugénia Baptista e colegas da Farmácia Bem Saúde por toda a aprendizagem adquirida durante o estágio, principalmente pela experiência de vida.

Um agradecimento especial à Drª Maria José Génésio, aos colegas e amigos da Farmácia Confiança pela disponibilidade e oportunidade proporcionada, pela colaboração e conhecimentos transmitidos, pela confiança e responsabilidade que me deram. Muito obrigada.



## Resumo

Ao longo do primeiro capítulo, está descrita toda a aprendizagem que obtive acerca do funcionamento dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares obtida no decurso do estágio curricular em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), na Unidade Hospitalar de Vila Real, bem como o papel do farmacêutico nas múltiplas atividades, as quais tive oportunidade de conhecer, acompanhar e também participar, assim como as funções de outros profissionais que colaboram com os farmacêuticos no desenvolvimento dessas atividades.

No segundo capítulo, encontra-se descrita toda a aprendizagem que adquiri acerca do funcionamento da farmácia comunitária, com referência às atividades aí desenvolvidas nas quais pude observar, conhecer e participar durante o estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Bem Saúde, localizada na cidade de Bragança.

O terceiro capítulo é relativo à componente de investigação, onde são mencionadas algumas estratégias de estabilização com aplicação nas moléculas de microRNA, com ênfase nos mecanismos de estabilização através de modificações químicas e do encapsulamento em vetores. Relativamente a este último, reconhece-se a importância do uso de vetores poliméricos não virais e são referidas as potenciais aplicações, vantagens e limitações de cada um dos sistemas mencionado. Uma vez que se pretende ação terapêutica do miR29 no SNC, são dados a conhecer, de modo geral, ligandos de direcionamento que permitem a entrega ao nível do tecido cerebral.

## Palavras-chave

Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; miR29; transportadores; entrega no SNC.



# Abstract

Throughout the first chapter, it is described all the learning I obtained about the function of Hospital Pharmaceutical Services achieved during traineeship in hospital pharmacy in Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), in Vila Real, and the role of pharmacist in multiple activities, which I got to know, follow and also participate, as well as the role of other professionals who work with pharmacists in the development of these activities.

In the second chapter, is described all the learning that I have acquired about the operation of community pharmacy, with reference to the activities performed in this kind of pharmacy, in which I could observe, learn and participate in Farmácia Bem Saúde, located in Braganza.

The third chapter is on the research component, where are mentioned some stabilization strategies with application on microRNA molecules, with emphasis on mechanisms of stabilization through chemical modification and encapsulation in vectors. Regarding the latter, it recognizes the importance of using non-viral polymeric vectors and are referred the potential applications, advantages and limitations of each of the mentioned systems. Once intended therapeutic action of miR29 in the CNS are reported, in general, targeting ligands which allow the delivery to the brain tissue.

## Keywords

Hospital Pharmacy; Community Pharmacy; mir29; carriers; CNS delivery.



# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Capítulo I - Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar</b>            | <b>1</b>  |
| Apresentação dos Serviços Farmacêuticos                                  | 1         |
| Qualidade  | 3         |
| Aprovisionamento   | 4         |
| Receção e Conferência de Encomendas                                      | 6         |
| Armazenamento  | 7         |
| Distribuição   | 8         |
| Distribuição Clássica  | 8         |
| Reposição por Stocks Nivelados   | 9         |
| Distribuição Individualizada   | 12        |
| Distribuição Individual Diária em Dose Unitária                          | 13        |
| Devoluções   | 15        |
| Carregamento do Kardex   | 15        |
| Distribuição a Doentes em Ambulatório                                    | 16        |
| Farmacotecnia  | 18        |
| Reembalagem  | 18        |
| Rotulagem  | 19        |
| Ensaio Clínicos  | 20        |
| Informação sobre Medicamentos  | 22        |
| Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos                       | 22        |
| Circuito dos Medicamentos Citostáticos                                   | 25        |
| Procedimentos de Autorização da Utilização de Citostáticos               | 33        |
| Controlo da Pressão, Temperatura e Humidade Relativa                     | 34        |
| Controlo microbiológico  | 35        |
| Acidentes com Citostáticos - Derrame                                     | 35        |
| Referências Bibliográficas   | 36        |
| <b>Capítulo II - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária</b>          | <b>41</b> |
| Apresentação da Farmácia   | 41        |
| Recursos Humanos   | 41        |
| Espaço Físico  | 42        |
| Aprovisionamento   | 42        |
| Elaboração de Encomendas   | 42        |
| Receção e Conferência de Encomendas                                      | 44        |
| Devoluções e Reclamações   | 45        |
| Armazenamento  | 46        |
| Dispensa de Medicamentos e Outros Produtos                               | 48        |
| Dispensa de Medicamentos com Prescrição Médica                           | 48        |
| Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes                              | 50        |
| Dispensa de Produtos ao abrigo de Protocolo                              | 50        |
| Registo dos Medicamentos Dispensados                                     | 51        |
| Pendentes  | 52        |
| Dispensa de Medicamentos em Regime de Automedicação e de Outros Produtos | 52        |
| Reencaminhamento de medicamentos fora de uso                             | 53        |
| Serviços Farmacêuticos   | 54        |
| Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos                    | 54        |
| Medição da tensão arterial   | 54        |
| Determinação da glicémia capilar   | 55        |
| Determinação do colesterol total   | 55        |
| Distribuição domiciliária de medicamentos                                | 55        |
| Preparação de Medicamentos   | 56        |
| Processamento de Receituário e Faturação                                 | 58        |
| Verificação do Receituário   | 58        |
| Processamento de Receituário e Faturação                                 | 58        |
| Referências Bibliográficas   | 60        |

|  |    |
|--|----|
| <b>Capítulo III - Identificação de estabilizadores de microRNA para desenvolvimento de formulação com aplicação na Doença de Alzheimer</b> | 63 |
| Introdução   | 63 |
| MicroRNA   | 63 |
| Doença de Alzheimer e microRNA   | 64 |
| Modalidades de Terapêutica com microRNA  | 65 |
| Vantagens e Limitações da Terapêutica com microRNA   | 66 |
| Requisitos de Estabilidade dos Medicamentos Biotecnológicos  | 68 |
| Vias de Administração de microRNA  | 70 |
| Estratégias de Estabilização de microRNA   | 71 |
| Modificações químicas  | 72 |
| Transportadores  | 74 |
| Direcionamento ativo   | 78 |
| Conclusão  | 79 |
| Referências Bibliográficas   | 81 |
| <b>ANEXOS</b>  | 87 |
| ANEXO I - Planta dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD  | 87 |
| ANEXO II - Pedido de Informação  | 87 |
| ANEXO III - Prescrição Médica de Quimioterapia   | 90 |
| ANEXO IV - Rótulo de Preparação de Citostáticos  | 90 |
| ANEXO V - Notificação de Reação Adversa  | 92 |
| ANEXO VI - Notificação de Acidentes com Citostáticos   | 94 |
| ANEXO VII - Registo de Inutilizações à UCPC  | 95 |

# Lista de Figuras

## **Capítulo I - Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar**

Figura 1.1 - Sistema de cores utilizado para alertar para a existência de diferentes doses do mesmo medicamento

Figura 1.2 - Gaveta Matrix

Figura 1.3 - Gaveta Cubie

Figura 1.4 - Gaveta Carrocel

Figura 1.5 - Gavetas Mini

Figura 1.6 - Colunas Auxiliares



# Lista de Tabelas

## **Capítulo II - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária**

Tabela 2.1 - Ficha de Contentor VALORMED

## **Capítulo III - Identificação de estabilizadores de microRNA para desenvolvimento de formulação com aplicação na Doença de Alzheimer**

Tabela 3.1 - Vantagens da terapêutica com miRNA e respetivos fundamentos

Tabela 3.2 - Limitações da terapêutica com miRNA e respetivos fundamentos

Tabela 3.3 - Recomendações para a demonstração da estabilidade de produtos biotecnológicos



## Lista de Acrónimos

|                           |  |
|---------------------------|--|
| SF                        | Serviços Farmacêuticos   |
| CHTMAD                    | Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro   |
| TDT                       | Técnico(s) de diagnóstico e terapêutica  |
| AT                        | Assistente técnica   |
| AO                        | Assistente operacional   |
| CIM                       | Centro de Informação do Medicamento  |
| JCI                       | <i>Joint Comission International</i>   |
| GHAF                      | Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia  |
| UCPC                      | Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos   |
| CFT                       | Comissão de Farmácia e Terapêutica   |
| ISO                       | <i>International Organization for Standardization</i>  |
| FHNM                      | Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos   |
| AIM                       | Autorização de Introdução no Mercado   |
| AUE                       | Autorização de Utilização Especial   |
| INFARMED                  | Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.  |
| FEFO                      | <i>First Expire, First Out</i>   |
| FIFO                      | <i>First In, First Out</i>   |
| DCI                       | Denominação Comum Internacional  |
| UCIC                      | Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia  |
| DIDDU                     | Distribuição Individual Diária em Dose Unitária  |
| INCM                      | Imprensa Nacional - Casa da Moeda  |
| SNS                       | Serviço Nacional de Saúde  |
| HIV                       | <i>Human Immunodeficiency Virus</i>  |
| Requisição de ambulatório | RA   |
| CEIC                      | Comissão de Ética para a Investigação Clínica  |
| ME                        | Medicamento Experimental   |
| IVRS                      | <i>Interactive Voice Response System</i>   |
| IWRS                      | <i>Interactive Web Response System</i>   |
| ICH                       | <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> |
| CFLV                      | Câmara de Fluxo Laminar Vertical   |
| EPI                       | Equipamento de Proteção Individual   |
| FFP3                      | <i>High Efficiency Filtering Facepiece</i>   |
| AUC                       | <i>Area Under the Curve</i>  |
| TFG                       | Taxa de Filtração Glomerular   |
| RAM                       | Reação Adversa Medicamentosa   |
| RCM                       | Resumo de Características do Medicamento   |
| RN                        | Requisição de Não Internados   |
| HEPA                      | <i>High-Efficiency Particulate Air</i>   |
| MNSRM                     | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica   |
| MSRM                      | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica   |
| PVP                       | Preço de Venda ao Público  |
| PVF                       | Preço de Venda à Farmácia  |
| OTC                       | Medicamentos de Venda Livre  |

|              |  |
|--------------|--|
| DCI          | Denominação Comum Internacional            |
| SNS          | Serviço Nacional de Saúde                  |
| CCF          | Centro de Conferência de Faturas           |
| ANF          | Associação Nacional de Farmácias           |
| miRNA ou miR | microRNA                                   |
| RNA          | Ácido Ribonucleico                         |
| RNAi         | Interferência por RNA                      |
| mRNA         | RNA mensageiro                             |
| RISC         | Complexo de Silenciamento Induzido por RNA |
| DA           | Doença de Alzheimer                        |
| AB           | Péptido $\beta$ -amilóide                  |
| BACE1        | $\beta$ -secretase                         |
| $\beta$ -APP | Proteína Percursora $\beta$ -amilóide      |
| DNA          | Ácido Desoxirribonucleico                  |
| BHE          | Barreira Hematoencefálica                  |
| EMA          | Agência Europeia do Medicamento            |
| FDA          | <i>Food and Drug Administration</i>        |
| SNC          | Sistema Nervoso Central                    |
| siRNA        | Pequeno RNA de interferência               |
| PS           | Fosfotioato                                |
| 2'-O-Me      | 2'-O-metil                                 |
| 2'-O-MOE     | 2'-O-metoxietil                            |
| PNA          | Ácido Nucleico Peptídico                   |
| LNA          | Ácido Nucleico Bloqueado                   |
| AAVs         | Vírus Adeno-associados                     |
| HSV-1        | Vírus do Herpes Simples 1                  |
| PEG          | Polietileno glicol                         |
| PEI          | Polietilenoimina                           |
| PLGA         | Ácido poli(láctico co-glicólico)           |
| PBCA         | Poli(butil)cianoacrilato                   |





# Capítulo I - Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

## Apresentação dos Serviços Farmacêuticos

O CHTMAD compreende as Unidades Hospitalares de Vila Real/Peso da Régua, Chaves e Lamego. Os SF estão presentes nas três unidades hospitalares, sendo conjuntamente coordenados pela diretora técnica e tendo responsáveis do serviço em cada unidade (1).

Na Unidade de Vila Real, os recursos humanos dos SF da são constituídos por:

- 8 farmacêuticas, tendo uma delas, a Dra. Almerinda Alves, funções de diretora técnica e sendo a Dra. Florbela Oliveira sua substituta;
- 8 técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT);
- 3 assistentes técnicos (AT);
- 5 assistentes operacionais (AO).

Ao iniciar o primeiro dia de estágio, a diretora técnica dos SF apresentou as diferentes áreas da Farmácia, indicando, de um modo geral, as múltiplas tarefas que se realizam nas mesmas.

No que diz respeito ao espaço físico da farmácia (ver ANEXO I), este encontra-se dividido nas áreas indicadas a seguir e contém, entre outros, os seguintes equipamentos e material:

- × *Hall* de entrada;
- × Vestiário e casa de banho;
- × Ambulatório e respetiva Sala de Espera;
- × CIM (Centro de Informação do Medicamento);
  - Armários com chave para armazenamento de Benzodiazepinas e Hemoderivados;
  - Cofres para armazenamento de medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos;
  - Armário com chave para armazenamento de medicamentos dos Ensaio Clínicos e respetiva documentação.
- × Gabinete Administrativo;
  - Arquivo de receitas de medicação cedida em ambulatório;
  - Arquivo de documentação relativa a encomendas e fornecedores.
- × Gabinete de Direção;
- × Gabinete das Farmacêuticas;
- × Gabinete dos TDT;
- × Sala de reuniões;

- Manual da Qualidade dos SF do CHTMAD;
- Manual com as Normas de Procedimentos e Atividades da *Joint Comission International* (JCI);
- Manuais e Informações sobre medicamentos.
- × Sala de Distribuição;
  - Armários e frigorífico com alarme e registo automático de temperatura para armazenamento de medicamentos para ceder em ambulatório;
  - Bancadas de apoio;
  - Sistema de armazenamento Kardex e gavetas com medicamentos para distribuição em unidose;
  - Carros de transporte de medicamentos e Malas de unidose;
  - Impressoras de rótulos Zebra;
  - Computadores com *software* GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia);
  - Prateleiras com material de penso e nutrição assistida;
  - Consola central do Pyxis;
  - Sistema de transporte por vácuo Swisslog.
- × Laboratório e Zona de Reembalamento;
  - Bancadas de apoio;
  - Armários para armazenamento de matérias-primas, material de laboratório e material de acondicionamento;
  - Estufa para secagem e esterilização de material;
  - Contentor vermelho para eliminação de resíduos hospitalares específicos (Grupo IV);
  - Reembaladora semiautomática de medicamentos;
  - Balança analítica.
- × Armazém;
  - Bancadas de apoio;
  - Prateleiras móveis “Ordem” para armazenamento de medicamentos e produtos de nutrição “Leites e Dietas”;
  - Frigoríficos com alarme e registo de temperatura para armazenamento de medicamentos termolábeis;
  - Prateleiras com colírios, soro fisiológico e água para preparações injetáveis.
- × Armazém de Inflamáveis;
  - Separado do Armazém por uma porta corta-fogo;
  - Prateleiras para armazenamento de desinfetantes;
  - Armários de segurança para produtos inflamáveis.
- × Zona de Receção e Conferência de Encomendas;
  - Bancadas de apoio;
  - Estantes para armazenamento de excedentes de medicamentos;

- Computador com *software* para controlo de temperatura dos SF (monitoriza os registos dos termómetros existentes no CIM, sala de distribuição, armazém, armazém de inflamáveis, armazém de soros e Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC));
- Área de rotulagem.
- \* Zona de lavagem de carros, caixas e malas de transporte de medicamentos;
- \* Armazém de Soros e Zona de Arquivo;
  - Zona de Receção e Conferência;
  - Zona de Armazenamento;
  - Zona de Devolução.

## Qualidade

Todos os procedimentos de atividade dos SF estão centrados no doente e no medicamento e têm com fim a dispensa do medicamento certo a cada doente, quer em regime de internamento quer em regime ambulatorio, assegurando uma assistência medicamentosa de qualidade (1).

A qualidade é um conceito sempre presente na atividade dos SF, estando implementadas múltiplas Políticas da Qualidade, compiladas no Manual da Qualidade dos SF. As Políticas da Qualidade definem as metodologias a ser aplicadas nos diferentes processos de atividade e constituem linhas de orientação de todos os colaboradores e a sua existência e aplicação garante a satisfação das necessidades dos serviços clínicos e dos doentes (2).

O Manual da Qualidade é um documento de todos e para todos os profissionais dos SF, isto é, todos podem e devem, sempre que necessário, colaborar na sua atualização e cumprir o que nele está estabelecido, tendo a Gestora da Qualidade dos SF, também diretora técnica dos SF, a missão de coordenar, validar e implementar as Políticas aprovadas (2).

Sempre que se verifique alguma inconformidade no desenrolar dos distintos processos de atividade, esta deve ser comunicada à Gestora da Qualidade dos SF e notificada em formulários criados para o efeito, no sentido de em, primeiro lugar, solucionar essa inconformidade e, em última análise, se conhecerem as suas causas e serem propostas ações preventivas e de melhoria.

Ao longo do estágio verifiquei algumas Ocorrências e Erros de Medicação.

As ocorrências estão definidas no Manual da Qualidade dos SF do CHTMAD, como falhas ou desvios à normalidade detetadas e corrigidas de imediato, as quais foram documentadas no Registo de Ocorrência. As ocorrências que pude observar referiam-se a falhas no funcionamento de equipamentos (impressora de rótulos deixou de funcionar, avaria do ar condicionado da UCPC) (3).

Os erros de medicação estão definidos como qualquer ocorrência evitável que pode causar ou induzir o uso inapropriado do medicamento (4). Um dos erros ocorridos relacionava-se com o armazenamento de medicamentos (acetato e succinato de metilprednisolona em gavetas trocadas). Trata-se de um erro do tipo B, uma vez que não chegou ao doente, não ocorrendo um erro de administração.

Todos os erros de medicação devem ser notificados em registo próprio, que deve ser enviado à gestora do Erro de Medicação, a diretora dos SF, para proceder ao seu registo e análise de forma a averiguar as suas causas e estudar estratégias de melhoria. Mensalmente, esta deve enviar do Relatório de Erros de Medicação à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Gabinete da Qualidade e Diretores e Enfermeiros Chefe dos serviços clínicos, onde constam além dos erros reportados, propostas de melhoria que permitam evitar a sua ocorrência no futuro. Caso se verifique a ocorrência de erros do tipo C, erros que chegam ao doente, este deve ser submetido a avaliação médica imediata (4).

Atualmente, os SF têm certificação pelas normas ISO 9001:2008. No passado, o CHTMAD já teve acreditação pela JCI, no entanto, por motivos económicos tal já não é possível. Apesar desse facto, reconhecendo a importância da adoção e cumprimento das normas definidas pela JCI, os SF continuam a aplica-las na sua atividade (2).

## **Aprovisionamento**

Ao longo de 2 dias de estágio pude acompanhar o trabalho da assistente técnica que realiza o processamento de encomendas nos SF do CHTMAD e aprender como funciona o sector de aquisições.

A seleção dos medicamentos utilizados no CHTMAD tem como referência o FHNM (Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos), no qual está incluída uma vasta gama de medicamentos eficientes para utilizar no tratamento da maioria das doenças que surge no meio hospitalar. Porém, nem todos os medicamentos presentes no FHNM são incluídos na adenda do CHTMAD, assim como podem existir medicamentos não pertencentes ao FHNM. A CFT é responsável pela escolha dos medicamentos a incluir na adenda, que é fundamentada pelas necessidades terapêuticas dos doentes da instituição e por critérios fármaco-económicos (5-8).

A diretora técnica dos SF é responsável pelas aquisições de medicamentos e outros produtos farmacêuticos no CHTMAD, que são realizadas de forma a assegurar a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor qualidade e ao menor custo (5). Através da análise dos consumos, a diretora dos SF e responsáveis pelos SF nas restantes Unidades Hospitalares do CHTMAD, verificam quais e as quantidades de medicamentos e produtos farmacêuticos que é necessário adquirir e efetuam os respetivos pedidos, elaborando a Lista Comum (6).

Na Unidade Hospitalar de Vila Real, a diretora técnica dos SF, analisa as listas comuns de cada unidade. Tendo em conta os volumes solicitados pelos SF das Unidades Hospitalares de Chaves e Lamego, os *stocks* desses produtos nos SF da Unidade de Vila Real e a urgência dos pedidos, realiza-se uma transferência interna ou uma nota de encomenda (6).

No caso das transferências internas, compete à assistente técnica efetuar o seu registo, ao TDT aviar e conferir os medicamentos e outros produtos farmacêuticos necessários e ao motorista do CHTMAD realizar o seu transporte para os SF da respetiva Unidade Hospitalar. No caso das notas de encomenda, após seleção dos medicamentos pela diretora técnica, discriminando o princípio ativo, dose, forma farmacêutica e quantidades, o seu processamento é da responsabilidade da assistente técnica (6).

As aquisições no CHTMAD têm por base o Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde. Neste, a assistente técnica consulta para cada substância ativa presente na lista comum, os fornecedores disponíveis, apresentações existentes e respetivos preços unitários e prazos de entrega praticados. Tendo em conta os dados analisados, seleciona o fornecedor com menores preços e/ou prazos de entrega mais curtos. Em seguida, envia as notas de encomenda via *modem* para os respetivos fornecedores. No caso de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, o original da nota de encomenda é enviado por correio, juntamente c/o anexo VII (da portaria nº981/98) (6,9).

Alguns medicamentos e outros produtos farmacêuticos podem não constar do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde. A aquisição destes é realizada através de ajustes diretos com o fornecedor. Este método de aquisições também é utilizado quando existe fornecedor único de determinado produto, quando é necessário uma aquisição urgente ou se o valor da encomenda for pequeno.

Pontualmente, pode verificar-se também a necessidade da aquisição de medicamentos que não possuam AIM (autorização de introdução no mercado) ou que não estejam disponíveis no mercado nacional. Para que possam ser adquiridos e utilizados, é necessária uma Autorização de Utilização Especial (AUE) (10-12).

O diretor do serviço clínico que pretende utilizar um medicamento deste tipo, deve preencher o Pedido de introdução de um medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM e enviá-lo à CFT para avaliação. Após obtenção de parecer favorável da CFT e homologação do Conselho de Administração do CHTMAD, o pedido é submetido ao INFARMED, conforme o exposto na Deliberação n.º 105/CA/2007. Somente após a aprovação por esta entidade, pode ter início a aquisição por importação e utilização do medicamento alvo do pedido de AUE. Aquando da primeira encomenda ao respetivo fornecedor, é enviada o documento de autorização concedida pelo INFARMED (11,12).

## Receção e Conferência de Encomendas

Ao longo de uma tarde, no início do mês de março, acompanhei as diversas etapas da receção de encomendas. Este procedimento ocorre na Zona de Receção e Conferência de Encomendas dos SF e é efetuado pelos assistentes operacionais e TDT, com supervisão de uma farmacêutica (13).

As encomendas são rececionadas pelos assistentes operacionais, que assinam a guia de transporte e/ou guia de remessa/fatura e devolvem o duplicado ao transportador. De seguida, as encomendas são duplamente conferidas, por assistentes operacionais e TDT, quer em termos quantitativos quer qualitativos. Nesta etapa, verifica-se a conformidade no número de embalagens e dos lotes e prazos de validade dos medicamentos entregues com o exposto na guia de remessa/fatura e também as condições de acondicionamento dos produtos (embalagens em bom estado, medicamentos termolábeis acondicionados em embalagens térmicas, medicamentos tóxicos e inflamáveis devidamente assinalados). Verificando-se a conformidade entre o solicitado e o recebido, o assistente operacional e TDT que conferiram a encomenda assinam e datam a respetiva guia de remessa/fatura (13).

Todas embalagens lacradas presentes nas encomendas são rececionadas e conferidas por farmacêuticas. Neste tipo de embalagens são transportados medicamentos sujeitos a controlo especial (estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas; hemoderivados) e medicamentos de ensaio clínico (13).

Quando são encomendados manipulados e matérias-primas é verificada a existência de certificados de análises e controlo de qualidade. No caso de medicamentos hemoderivados e vacinas, estes devem vir acompanhados de certificados de autorização de libertação de lote emitidos pelo INFARMED. Esta documentação técnica é posteriormente arquivada com as respetivas notas de encomenda e guia de remessa/fatura (5).

Terminada a etapa de conferência, todas faturas são entregues à assistente técnica responsável pelas aquisições que faz o registo de entrada dos produtos rececionados no sistema informático (GHAF), introduzindo a quantidade, preço, lote, prazo de validade e nº de fatura (13).

Simultaneamente, os assistentes operacionais, armazenam os medicamentos (exceto os medicamentos controlados e de ensaio clínico) e outros produtos farmacêuticos, de modo a garantir a sua correta conservação e segurança e seguindo as regras de rotação de *stock* FEFO (*First Expire, First Out*) e FIFO (*First In, First Out*) (13,14).

Os medicamentos cujo prazo de validade é inferior a 3 meses, são rotulados com uma etiqueta “Atenção à validade” para que as unidades a expirar sejam utilizadas antes das que têm maior prazo de validade. Se não for previsível o consumo desse medicamento antes do

término da sua validade, ele é escoado para outras Unidades Hospitalares ou é sujeito à recolha pelo fornecedor ou incineração (13,15).

## Armazenamento

Com exceção do Kardex, os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética de DCI (denominação comum internacional), havendo a separação das diferentes formas farmacêuticas, doses e combinações de fármacos e existindo nas prateleiras uma placa identificativa dos mesmos.

No caso de medicamentos com o mesmo princípio ativo em diferentes doses, as placas identificativas têm diferentes cores para alertar para esse facto. Assim, da menor dose para a maior, as placas têm uma das seguintes cores: branca, azul, verde e vermelha, de acordo com o exposto na figura seguinte (14).

| Medicamento com uma dose |        | Medicamento com duas doses |          |
|--------------------------|--------|----------------------------|----------|
| Dose                     | branco | Dose maior                 | vermelho |
|                          |        | Dose menor                 | branco   |

| Medicamento com três doses |          | Medicamento com quatro doses |          |
|----------------------------|----------|------------------------------|----------|
| Dose maior                 | vermelho | Dose maior                   | vermelho |
| Dose intermédia            | verde    | Dose intermédia 1            | verde    |
| Dose menor                 | branco   | Dose intermédia 2            | azul     |
|                            |          | Dose menor                   | branco   |

Figura 1.1 - Sistema de cores utilizado para alertar para a existência de diferentes doses do mesmo medicamento.

Outro pormenor da sinalética do armazenamento é a utilização dos sinais indicados a seguir nas embalagens: ✓ - Rotuladas propriamente; ✕ - Caixa incompleta.

O primeiro símbolo é utilizado nas embalagens de comprimidos ou cápsulas, nas quais o blister não permite a identificação do princípio ativo, dose, lote e prazo de validade do medicamento aquando do corte do mesmo para obtenção de medicamentos unidose, sendo, por isso, necessária a rotulagem desses *blisters*. O segundo é aplicado a todas as embalagens de acondicionamento secundário que não possuem o total de unidades de formas de acondicionamento primário, de modo a que os medicamentos existentes nessas embalagens sejam utilizados em primeiro lugar, evitando a acumulação de múltiplas embalagens abertas.

Tal como já evidenciado na descrição do espaço físico dos SF, medicamentos e produtos de diferentes características possuem espaços e condições de armazenagem próprias, nomeadamente (5,14,15):

- As matérias-primas são armazenadas numa área distinta dos medicamentos (Laboratório);
- Soluções de grande volume são armazenadas num armazém próprio (Armazém de Soros);
- Medicamentos de frio são armazenados em frigoríficos destinados apenas ao armazenamento de medicamentos (CIM, Sala de Distribuição e Armazém);
- Produtos inflamáveis são armazenados num local individualizado longe de fontes de ignição (Armazém de Inflamáveis);
- Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são armazenados num local individualizado com fechadura de segurança (CIM);
- Medicamentos de ensaios clínicos e hemoderivados são armazenados em locais individualizados e fechados (CIM);
- Medicamentos de ambulatório são armazenados em separado dos restantes medicamentos de modo a facilitar e agilizar a dispensa ao doente (Sala de Distribuição).

Em todos os espaços e equipamentos destinados ao armazenamento de medicamentos existem equipamentos de medição e monitorização das condições de armazenamento, nomeadamente temperatura e humidade relativa, que emitem avisos sonoros sempre que esses parâmetros atinjam valores fora dos limites recomendados, sendo que a temperatura deve manter-se abaixo dos 25°C e a humidade relativa deve ser inferior a 60% de modo a garantir a correta conservação dos medicamentos e, conseqüentemente, a sua estabilidade (5,15).

## **Distribuição**

### **Distribuição Clássica**

A distribuição clássica consiste num sistema de reposição de *stocks* de alguns tipos de medicamentos e outros produtos farmacêuticos em quantidades fixas, definidas de acordo com as necessidades de consumo dos serviços clínicos (16).

Devido á implementação do Pyxis em diversos serviços clínicos do CHTMAD, atualmente são poucos os serviços que têm distribuição clássica de medicamentos, sendo principalmente utilizada para a distribuição de soluções de grande volume, desinfetantes e antissépticos, ocorrendo, por norma, para cada serviço clínico duas vezes por semana.

Este sistema de reposição inicia-se aquando da receção de uma encomenda interna (via GHAF) dos serviços clínicos para os SF. Nestes, os produtos a distribuir são preparados pelos TDT. Em seguida, a assistente técnica procede ao registo informático e emissão da requisição que é entregue, junto com os produtos, e sob supervisão de TDT ou farmacêutica, ao assistente operacional do serviço requerente.

Nos serviços, são rececionados e armazenados os produtos em condições adequadas e é efetuada a conferência pela enfermagem, que assina a requisição, devolvendo-a em seguida aos SF, onde é arquivada (16).

## **Reposição por Stocks Nivelados**

Após a “visita guiada” aos serviços farmacêuticos, a primeira tarefa realizada no âmbito do estágio foi a preparação de medicamentos para o Pyxis.

Na sala de distribuição, entre outros equipamentos, encontra-se a consola do Pyxis. Esta consiste num computador que permite o controlo de todos os movimentos do Pyxis desde que foram instalados em cada serviço. Nos SF, cada farmacêutica é responsável por Pyxis de determinados serviços, cabendo-lhe a gestão dos *stocks* dos mesmos. A partir da consola, obtêm, diariamente, listagens dos medicamentos existentes no armário Pyxis que é necessário repor em cada serviço, que indicam também o código correspondente a cada medicamento (de acordo com a dose, combinação e forma farmacêutica), os respetivos níveis máximos e mínimos, as quantidades existentes e as quantidades a repor.

Para preparar os medicamentos destinados ao Pyxis de cada serviço, após consulta dessas listagens, tinha de reunir as quantidades indicadas na listagem, “descascando-os” até à embalagem primária e juntá-los em sacos ou, no caso dos comprimidos, em envelopes, identificando os últimos com o nome do fármaco, dose, quantidade e forma farmacêutica. No final, acondicionava-os em caixas que, por sua vez, identificava com um rótulo indicativo do serviço ao qual de destinavam.

No caso dos medicamentos termolábeis, colocava-os em sacos também estes identificados com o rótulo indicativo do serviço ao qual de destinavam, mas ficavam armazenados no frio até ao momento da sua reposição. Junto à caixa onde estavam os restantes medicamentos para o Pyxis do mesmo serviço colocava uma folha “Frigorífico” para, no momento em que a farmacêutica fosse repor o Pyxis, soubesse que também havia medicamentos de frio a repor.

No decurso da segunda semana de estágio, além da preparação de medicamentos para reposição nos serviços, tive oportunidade de, em visita às enfermarias da Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC) e Cardiologia, conhecer os equipamentos Pyxis aí existentes e o sistema de distribuição de medicamentos em que se inserem.

O Pyxis MedStation 3500 é um sistema de dispensa automatizada de medicamentos. Só após a identificação do utilizador (farmacêutica ou enfermeiro), permite a seleção e acesso à medicação, abrindo a gaveta onde esta se encontra armazenada. Fisicamente, consiste num armário com múltiplas gavetas de vários tipos, de acordo com o nível de controlo de acesso aos medicamentos:

- Gavetas Matrix - gavetas de baixo controlo que permitem o acesso a todos os medicamentos existentes nas diferentes secções da gaveta;
- Gavetas Cubie - gavetas de controlo intermédio que permitem o acesso apenas a um medicamento, uma vez que cada secção de armazenamento possui uma tampa que só abre quando o medicamento aí existente é pedido no sistema pelo utilizador;
- Gaveta Carrossel - gaveta de controlo intermédio (mas superior ao da Cubie) que permite apenas acesso a um medicamento. Esta gaveta tem a particularidade de ser redonda e está dividida em secções com o formato de “queijinhos”. Quando é pedido um medicamento, a gaveta roda e permite o acesso apenas ao medicamento de um “queijinho”;
- Gavetas Mini - gavetas de alto controlo que permitem o acesso apenas ao número de unidades de um medicamento requisitadas de cada vez, dado que cada secção deste tipo de gaveta armazena apenas uma unidade de medicamento e o Pyxis não permite o acesso às secções de medicamento que não foi pedido. Devido a estas características de controlo de acesso, são utilizadas para armazenar medicamentos controlados (estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas), cuja reposição é realizada de trás para a frente.

Além das gavetas, para o armazenamento de medicamentos de maior volume, existem também as colunas auxiliares. Estas são armários (de diferentes dimensões, consoante as necessidades do serviço clínico) com várias prateleiras, cada uma com múltiplas bandejas para armazenar medicamentos. As colunas auxiliares têm baixo controlo, pois permitem acesso a todos os medicamentos que nelas estão armazenados. Podem ainda ser anexados aos armários Pyxis, frigoríficos para armazenamento de medicamentos termolábeis.



Fig. 1.2 - Gaveta Matrix (17)



Fig. 1.3 - Gaveta Cubie (17)



Fig. 1.4 - Gaveta Carrossel (17)



Fig 1.5 - Gavetas Mini (17)



Fig 1.6 - Colunas Auxiliares (17)

A reposição de medicamentos no Pyxis é efetuada diariamente, seguindo as regras FEFO e FIFO, e corresponde à Reposição por *Stocks* Nivelados (16). Este sistema de distribuição consiste na reposição de quantidades fixas de medicamentos nos *stocks* dos serviços clínicos, previamente definidas consoante as necessidades de consumo dos mesmos (5).

Antes de repor e atualizar os *stocks*, a farmacêutica confirma essas quantidades e prazos de validade dos medicamentos, que ficam informaticamente registadas no Pyxis (16).

Em serviços com Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), o Pyxis funciona como *stock* de recurso, isto é, permite o acesso a medicamentos a administrar em SOS e a doentes que são internados fora do horário de atividade dos SF. Além disso, os medicamentos controlados (estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas) não podem ser cedidos por DIDDU, sendo retirados do Pyxis, quando necessários.

Os serviços que não têm DIDDU, retiram toda a medicação do Pyxis. Caso doentes internados nestes serviços necessitem de medicamentos que não existam no Pyxis, além das listagens de reposição dos medicamentos do Pyxis é emitida a lista desses medicamentos (“Medicamentos Prescritos não Carregados”) e os doentes a quem se destinam. Assim, no momento da reposição, a farmacêutica faz a dispensa individual desses medicamentos.

Em termos de acesso, no CHTMAD, apenas as farmacêuticas têm acesso integral ao Pyxis. Deste fazem parte os seguintes itens: Tratamento do Paciente; Gestão de Medicação; Gestão da Estação. Os enfermeiros de cada serviço com Pyxis apenas podem aceder ao item Tratamento do Paciente e o enfermeiro chefe pode também aceder ao Inventário no item Gestão de Medicação.

Por ser um sistema automatizado, o Pyxis é uma ferramenta de dispensa com vantagens quer a curto como a longo prazo. A curto prazo, permite uma melhor gestão dos *stocks* e garante a sua rastreabilidade devido ao registo de quem retira medicamentos, que quantidades retira, para que doente e a que horas e assegura o controlo dos prazos de validade dos medicamentos. A longo prazo, contribui para a redução dos custos com medicamentos para o hospital devido à redução dos desperdícios e aumento da responsabilidade na utilização de medicamentos (18).

Além de participar regularmente na preparação de medicamentos para o Pyxis de diferentes serviços, pude também acompanhar a reposição de *stocks* do Pyxis dos serviços de Psiquiatria, Medicina, Urgência - Sala de Tratamentos, além dos já referidos.

### **Distribuição Individualizada**

Durante o estágio participei na distribuição individualizada de medicamentos hemoderivados e medicamentos estimuladores da eritropoiese, no entanto, este tipo de distribuição aplica-se também a medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, antibióticos e medicamentos extra-formulário, material de penso e produtos de nutrição assistida e a serviços sem DIDDU e sem Pyxis, diferendo apenas o formulário onde é efetuado o registo do seu circuito. Este tipo de distribuição de medicamentos ou outros produtos farmacêuticos é efetuada a cada doente de forma individualizada (19).

No caso dos hemoderivados é utilizado o modelo nº 1804 (INCM) para o registo da sua requisição, distribuição e administração. Neste modelo, o médico efetua a prescrição, indicando o medicamento, dose/frequência, duração do tratamento e diagnóstico/justificação clínica e identificando o doente a quem se destina.

Por sua vez, um assistente operacional ou enfermeiro do serviço clínico, dirige-se aos SF com esta requisição que é verificada por uma farmacêutica que, de seguida, prepara o(s) medicamento(s). Estes são devidamente identificados com um autocolante com os dados do doente (nome, nº do cartão de identificação, nº do processo clínico, nº de utente do Serviço Nacional de Saúde (SNS)) e serviço requisitante.

Na mesma folha do modelo nº 1804 onde o médico efetuou a requisição, o farmacêutico procede também ao registo da dispensa, indicado o nº de registo de distribuição, o medicamento dispensado e dose, quantidade, lote, laboratório de origem/fornecedor e o nº de certificado do INFARMED. Após a dispensa, nos SF, são atualizados os *stocks* pela realização do débito informático da requisição.

Posteriormente, o assistente operacional ou enfermeiro transporta o(s) medicamento(s) para ser(em) administrado(s) ao doente. No serviço requisitante, é também efetuado o registo da receção e administração da medicação. A requisição é constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), sendo que, no final do circuito descrito, a VIA FARMÁCIA é arquivada nos SF e a VIA SERVIÇO é arquivada no processo clínico do doente durante 50 anos.

O Serviço de Hemodiálise do CHTMAD emite diariamente uma lista indicando os doentes que realizam tratamento com medicamentos estimuladores da eritropoiese que é enviada aos SF através de um assistente operacional desse serviço. Nos SF, a farmacêutica prepara a medicação necessária para cada doente, adicionando-lhe um rótulo indicativo das condições adequadas de conservação (“Guardar no frigorífico 2-8°C”) e acondicionando-a em malas

térmicas com acumuladores de frio, uma vez que se tratam de medicamentos termolábeis (12). Também aqui são registados os lotes e prazos de validade dos medicamentos cedidos.

A dispensa dos medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas é também da responsabilidade do farmacêutico (20). O registo utilizado para estes medicamentos é o anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Ao contrário dos impressos referidos anteriormente, o registo da dispensa deste tipo de medicamentos não é realizado doente-a-doente.

No CHTMAD, foi definida uma lista na qual constam os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas necessários em cada serviço clínico e quantidades correspondentes ao *stock* fixo. Cabe ao diretor de cada serviço clínico estabelecer o *stock* inicial/fixo. Para tal efetua uma requisição, através do anexo X, indicando o medicamento, dose, forma farmacêutica e quantidade necessária, identificando o serviço clínico e mencionando que a requisição é “para *stock* inicial”. Após a receção e verificação da requisição, a farmacêutica efetua a dispensa e os respetivos registos, indicando as quantidades fornecidas e nº de registo e data e assina a requisição (20,21).

Nos serviços clínicos, o enfermeiro chefe confere os medicamentos dispensados e assina a requisição. O anexo X existe em original e duplicado, sendo que o original é entregue aos SF onde é arquivado durante 10 e o duplicado permanece nos serviços clínicos requisitantes (21).

À medida que os medicamentos vão sendo administrados, é da responsabilidade do enfermeiro que procede à administração efetuar o seu registo. Este é feito na folha no anexo X do medicamento, dose e forma farmacêutica correspondente, onde é registado o nome e nº de processo do doente e quantidades administradas. Caso algum medicamento não seja administrado, deve igualmente ficar registado no mesmo impresso. Estes registos servem como requisição para posterior reposição de *stock* (21).

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

Durante a primeira semana de estágio visualizei e acompanhei os TDT na preparação das malas de unidose. Esta etapa faz parte do circuito de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) de medicamentos, que permite a sua dispensa aos doentes em regime de internamento nos diversos serviços clínicos do hospital para um período de 24 horas (12).

A prescrição da medicação de cada doente, em cada serviço é feita, por via eletrónica, pelo médico. Nos SF, as prescrições são validadas pelas farmacêuticas, sendo cada uma delas responsável por determinados serviços.

Mais tarde, pude verificar como é realizada a validação de prescrições médicas. Esta é efetuada por serviços e por doentes. A validação aplica-se ao fármaco prescrito, dose, posologia e forma farmacêutica. Também se verifica a adequação do fármaco ao indivíduo, se

há duplicação, interações ou contraindicações. O GHAF permite a adição de observações farmacêuticas para o médico prescritor. Quando são necessários esclarecimentos de ou para o prescritor, este é contactado, logo que possível. Uma vez validadas as prescrições de cada serviço, as informações destas são enviadas para o *software* do Kardex e os TDT podem proceder à preparação dos medicamentos (12).

O Kardex trata-se de um sistema de armazenamento semiautomático, assistido por computador, que possui múltiplas bandejas móveis, cada uma com seu medicamento, e aquando da seleção de um medicamento no computador, posiciona a bandeja com o medicamento selecionado na boca de acesso para que o operador o possa retirar, indicando através de um sinal luminoso a localização da mesma.

Cada serviço clínico com DIDDU tem um carro de transporte de medicamentos próprio, que, por sua vez, contém numerosas gavetas, cada uma delas atribuída a seu doente dos vários internados nesse serviço. Antes da preparação propriamente dita dos medicamentos para a “Unidose”, as gavetas são identificadas com rótulos com o nome dos doentes e respetivo número do processo clínico.

Durante a preparação das malas de unidose, o computador do Kardex dá ao operador as seguintes informações:

- nome do doente;
- serviço clínico;
- medicamento a repor;
- quantidade desse medicamento a repor;
- quantidade de medicamento em stock;
- número de reposições por fazer nesse serviço.

O *software* do Kardex permite a reposição por medicamento, o que significa que a preparação da medicação não é efetuada doente a doente, mas antes medicamento a medicamento (22). Quando é prescrito o mesmo medicamento a vários doentes surge no ecrã, além das informações já referidas, um símbolo indicativo desse facto em todos os doentes.

Por vezes, podem ser prescritos medicamentos ou outros produtos farmacêuticos e dispositivos médicos (p.e. medicamentos de frio, colírios, nutrição parentérica, soluções de grande volume, material de penso, etc) que não estão armazenados no Kardex. Nessas situações, o *software* do Kardex emite uma lista de “Produtos Externos”. E é frequente a medicação não caber na gaveta do doente daí que seja enviada, à parte, com a identificação do doente. No caso dos medicamentos de frio, o procedimento é o mesmo que o descrito para a reposição do Pyxis, são apenas retirados do frigorífico no momento do transporte para os serviços, com a indicação de que têm de ser armazenados no frio (22).

Uma vez concluída a preparação das malas de unidose, em horário definido, os assistentes operacionais transferem os carros com as gavetas de medicação fechadas para cada um dos serviços (22). Os medicamentos com DIDDU são preparados para períodos de 24 horas, exceto aos fins de semana, sendo à sexta-feira preparada medicação para, no máximo, 72 horas.

### **Devoluções**

Os serviços do hospital que têm DIDDU em situações de alta ou morte de doentes, quando ocorrem alterações na prescrição dos doentes internados ou sempre que os medicamentos prescritos para uso em SOS não são utilizados devolvem-nos à farmácia nas malas de unidose, quando as respetivas malas de transporte retornam aos SF (23).

A respeito dos medicamentos devolvidos o que deve ser feito consiste em:

1. Separar os diversos medicamentos;
2. Avaliar o seu estado de conservação (através da observação do aspeto da embalagem);
3. Verificar se possuíam rotulagem adequada;
4. Conferir os prazos de validade;
5. Registrar as quantidades devolvidas na lista correspondente ao Serviço Clínico.

Consoante os medicamentos estivessem em conformidade nomeadamente no que diz respeito ao estado de conservação, rotulagem e validade é registado o número de unidades devolvidas na lista de devoluções de cada serviço e, posteriormente, é efetuado o seu re-armazenamento, possibilitando a sua redistribuição. No caso dos medicamentos que não apresentam conformidade, estes são eliminados no contentor vermelho para eliminação de resíduos hospitalares específicos (Grupo IV) para posterior incineração.

As tarefas acima descritas são da responsabilidade dos TDT. Quando são devolvidos medicamento sujeitos a controlo especial, o re-armazenamento destes é da responsabilidade das farmacêuticas.

Ao longo do estágio, após concluir a preparação de medicamentos para o Pyxis, dedicava-me às devoluções de medicamentos. Na última semana do mês, além do referido, procedi ao registo das devoluções no sistema informático da farmácia (GHAF). Para tal, introduzia no centro de custos de cada serviço: o DCI do medicamento, dose e forma farmacêutica, prazo de validade, número do lote e número de unidades devolvidas.

### **Carregamento do Kardex**

No final do dia, estando já concluída a preparação das malas com medicação para DIDDU de todos os serviços clínicos, visualizei o carregamento do Kardex.

Inicialmente, é emitida uma lista de reposição de *stocks* mínimos que indica as quantidades de cada medicamento que tem de ser repostas (22,24). De acordo com essa lista, os assistentes operacionais retiram do *stock* do armazém as quantidades necessárias de cada medicamento. De seguida, os TDT selecionam no *software* do Kardex a opção de carregamento do mesmo, indicando os medicamentos a repor e respetivos lotes e prazos de validade. Consecutivamente, o *software* gera uma Lista de Entradas que o TDT seleciona para iniciar o carregamento do Kardex, que é realizado seguindo a ordem estabelecida nessa Lista (24).

Os medicamentos introduzidos no Kardex existem em formas farmacêuticas e de acondicionamento que permitem doses individualizadas (como comprimidos, cápsulas, ampolas).

Além de constituir um equipamento de armazenamento, o Kardex contribui também para a gestão informatizada dos *stocks* e prazos de validade dos medicamentos dos SF. É, por isso, muito importante que a medicação, que é inserida neste equipamento tenha, em cada gaveta, o mesmo lote e prazo de validade (24).

### **Distribuição a Doentes em Ambulatório**

Além da cedência de medicamentos aos doentes internados no Centro Hospitalar, os SF também procedem à dispensa gratuita de medicamentos a doentes em regime de ambulatório. Ao longo da 3ª semana de estágio, aprendi as suas normas de funcionamento e participei neste circuito de distribuição de medicamentos.

A necessidade de uma maior monitorização de determinadas patologias crónicas, devido à toxicidade (quer pela existência de janelas terapêuticas estreitas quer pela ocorrência de efeitos secundários graves) e custos elevados das terapêuticas e o facto destas apenas terem participação a 100% se forem dispensadas por SF hospitalares torna a existência deste tipo de distribuição de medicamentos fundamental (25,26).

Nos SF apenas é permitida a dispensa de medicamentos a doentes:

- procedentes da consulta externa ou do hospital de dia que possuam:
  - \* patologia abrangida por legislação específica (25,26);
  - \* patologia crónica sem suporte legal, mas com autorização do Conselho de Administração (medicamentos com indicação clínica aprovada ou indicação *off-label*) (25,26);
- doentes submetidos a cirurgia de ambulatório, para um período não superior a 5 dias (26,27);
- doentes provenientes de consultas especializadas do exterior.

No CHTMAD são dispensados medicamentos a doentes seguidos nas seguintes especialidades clínicas: nefrologia, oncologia, doenças autoimunes, hepatologia, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Para que a dispensa possa ser possível, é necessária a existência de prescrição médica eletrónica (26,28). Nos CHTMAD a prescrição contém, por norma, os seguintes elementos:

- Identificação do médico prescriptor e do utente;
- Diagnóstico/patologia;
- Prescrição farmacológica onde constam: a DCI, dose e posologia, duração prevista da terapêutica;
- Referência ao despacho de suporte à cedência do medicamento;
- Assinatura do médico prescriptor;
- Data da próxima consulta (26).

Quando o doente ou cuidador se dirige aos SF para levantar a medicação prescrita, a farmacêutica, primeiramente, efetua a validação da prescrição, verificando se todos os elementos constam da prescrição e a adequação dos fármacos prescritos, doses, posologias e via de administração (26,28,29).

Prescrições em que a data da próxima consulta já foi ultrapassada não são válidas. Caso a receita tenha validade até ao próprio dia e a consulta ainda não tenha ocorrido, a medicação não é dispensada, uma vez que aquando da consulta pode sofrer alterações. No CHTMAD, os SF, sempre que possível, cedem medicamentos a doentes em regime de ambulatório em quantidade suficiente de modo a permitir tratamento até à próxima consulta, até ao período máximo de 2 meses (60 dias), conforme autorizado pelo Conselho de Administração. Quando a data da próxima consulta é posterior a 2 meses, o médico emite o número de vias da prescrição suficientes para que o doente possa obter os medicamentos nesse período (26,29).

No caso de doentes com infeção por HIV, devido aos elevados custos dos medicamentos antiretrovirais, apenas se dispensa a medicação correspondente a 1 mês (30 dias) de tratamento. No entanto, estão previstas na legislação que regula a dispensa de terapêutica antiretroviral situações que permitem, com autorização prévia do Conselho de Administração, a dispensa de medicamentos para períodos superiores a 30 dias (30).

Sempre que possível, a medicação é dispensada nas embalagens originais. Quando tal não é possível, no caso de comprimidos ou cápsulas, são acondicionados em envelopes dos SF para o efeito onde é identificado: DCI, dose, forma farmacêutica, quantidade dispensada, posologia e informações sobre a administração (26).

No caso dos medicamentos biológicos (termolábeis), estes são acondicionados em sacos com acumuladores de frio e rotulados com uma etiqueta própria “Guardar no frigorífico 2-8°C”

(26,29). Quando solicitado pelos doentes, são também dispensados recipientes específicos imperfuráveis (amarelos) para eliminação de material cortante e perfurante.

Frequentemente, os doentes da Oncologia têm prescrição de ciclos de quimioterapia oral de 14 dias. Para facilitar as tomas e evitar enganos ou esquecimentos, a medicação para estes doentes é acondicionada em caixas dispensadoras de medicamentos.

No momento da dispensa da medicação ao doente, a farmacêutica confirma com o doente ou cuidador os medicamentos, cedendo também informações farmacoterapêuticas acerca da via e forma de administração dos medicamentos, posologia, condições de armazenamento, quantidades fornecidas e o próximo ato de dispensa (26,29).

Na própria prescrição médica, são registadas as quantidades dispensadas, data, identificação do recetor (Cartão do Cidadão, assinatura e, quando é um cuidador que levanta a medicação, a indicação do grau de parentesco com o doente) e identificação da farmacêutica que cede a medicação (assinatura e nº mecanográfico) (26,28,29).

Quando são dispensados medicamentos biológicos (hemoderivados ou eritropoietinas), medicamentos cedidos para tratamento pós-operatório de cirurgia em ambulatório, na terapia inicial e ciclos de quimioterapia com citostáticos é também registado o lote e prazo de validade destes medicamentos. No caso da dispensa de medicamentos manipulados (Suspensão IPO), regista-se o lote interno e prazo de validade.

Por último, a farmacêutica procede ao “débito das receitas” que corresponde registo informático da medicação cedida. No GHAF, introduz, no processo clínico do doente, a quantidade dispensada, lote e identifica o recetor. O sistema gera um número de requisição de ambulatório (RA) que é registado na prescrição médica. Posteriormente, esta é arquivada no *dossier* da especialidade clínica correspondente, por ordem alfabética do nome do doente (29).

## **Farmacotecnia**

### **Reembalagem**

Ao longo do estágio, pude observar os procedimentos de reembalagem.

A reembalagem consiste no processo de acondicionamento de doses unitárias de medicamentos na forma sólida oral. É, por isso, um procedimento muito importante para os sistemas de distribuição em dose individual diária, distribuição clássica e distribuição por *stocks* nivelados. Além de proteger o medicamento de contaminações, garante a sua correta identificação, reduzindo os erros de administração e assegurando uma utilização segura, rápida e cómoda. Por vezes, ocorre após o fracionamento de comprimidos ou aplica-se a medicamentos acondicionados na sua embalagem original (31).

Para a reembalagem de medicamentos é utilizada uma reembaladora semiautomática, que está acoplada a um sistema informático, onde é efetuada a programação prévia de todo o processo, identificação do medicamento e atribuição dos prazos de validade. A reembalagem é executada na Zona de Reembalamento por um TDT com a supervisão de uma farmacêutica, de acordo com os seguintes procedimentos:

1. Desinfecção da bancada de trabalho e dos pratos da reembaladora com álcool a 70°;
2. Verificação do estado de conservação do medicamento;
3. Identificação do medicamento no sistema informático (DCI, dose, forma farmacêutica, laboratório fabricante, nº de lote de fabricante, nº de lote de reembalagem e prazo de validade atribuído) (31).

Para evitar erros, efetua-se a reembalagem de um medicamento de cada vez e não é permitida a existência simultânea de diferentes medicamentos na zona de reembalagem (31).

Quando o medicamento é retirado do blister original, além dos procedimentos já referidos, são necessários os procedimentos de desinfecção e higiene a seguir descritos de forma a evitar a contaminação. Ao entrar na zona de reembalagem, o TDT:

1. Retira a bata que está a utilizar;
2. Faz a lavagem e desinfecção das mãos;
3. Veste uma bata limpa e coloca touca, máscara cirúrgica e luvas (31).

A atribuição do prazo de validade do medicamento reembalado tem em conta o seu prazo de validade inicial. Em medicamentos que não tenham sido retirados da embalagem original, mantém-se o prazo de validade atribuído pelo laboratório fabricante. Em medicamentos que tenham sido fracionados, o prazo de validade atribuído não deve exceder 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade inicial nem o período de 6 meses após a data do reembalamento, sendo escolhido o prazo mais curto (31).

Após conclusão do processo de reembalagem, todas as unidades desse medicamento são retiradas da bancada de trabalho e o equipamento utilizado é limpo de forma a evitar a contaminação cruzada. O produto final é então validado pela farmacêutica responsável pela área de reembalagem, que verifica a sua conformidade (31).

## **Rotulagem**

A rotulagem é um procedimento muito utilizado na identificação de medicamentos orais sólidos em blisters para unidose que têm como destino a distribuição individual em dose unitária e também na distribuição clássica e por *stocks* nivelados (31).

A partir do sistema informático procede-se ao preenchimento dos elementos que permitem a identificação do medicamento (DCI, dose, lote e prazo de validade) e à impressão das etiquetas autocolantes necessárias para a rotulagem manual de medicamentos.

É também importante que seja feita a rotulagem de cada medicamento individualmente de modo a evitar erros na sua identificação e caso, no final da rotulagem, existam excedentes de rótulos não utilizados, estes devem ser descartados (31).

Após terminar a rotulagem, é efetuado o seu registo, indicando:

- DCI, dose, lote e prazo de validade do medicamento;
- Data da rotulagem;
- Identificação do assistente operacional e/ou TDT que efetuou a rotulagem;
- Identificação da farmacêutica que supervisionou a mesma.

## **Ensaio Clínico**

Durante o período do meu estágio curricular, decorriam no CHTMAD 7 ensaios clínicos nas especialidades de cardiologia, hematologia, oncologia e hepatologia.

Com autorização prévia do INFARMED e da CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica), os projetos de investigação são submetidos, pelo promotor, à autorização Conselho de Administração e ao parecer da Comissão de Ética do CHTMAD (32,33).

A farmacêutica é responsável pela gestão do medicamento experimental (ME). Previamente à realização dos ensaios clínicos, recebe do promotor informações quanto ao:

- Protocolo;
- Processo de randomização;
- Manuseamento da medicação experimental;
- Procedimento de armazenamento (condições de temperatura, humidade e de acesso);
- Procedimento de reconciliação do ME;
- Processo de devolução/destruição do ME (34).

No decurso dos ensaios clínicos, a farmacêutica responsável tem como funções:

1. Receção do medicamento experimental (35). Como pude verificar durante a receção de uma encomenda, as embalagens que contêm ME estão devidamente identificadas, diferenciando-se das demais.
2. Verificação do Medicamento Experimental. Aquando da receção, a farmacêutica responsável confere a quantidade enviada, lote, prazo de validade e

acondicionamento. De seguida, a guia de remessa é assinada, datada e arquivada no *dossier* da farmácia relativo aos ensaios clínicos (13,35).

O *dossier* da farmácia contém também os seguintes documentos:

- × Cópia do protocolo;
- × Cópia da Brochura do Investigador;
- × Cópia das instruções de randomização;
- × Formulários de receção, dispensa e recolha do ME;
- × Cópias das aprovações (CEIC/INFARMED/Conselho de Administração);
- × Instruções de preparação do ME;
- × Instruções relativas ao ME dada aos participantes (34).

3. Comunicação de conformidade ao promotor. Nesta etapa, a farmacêutica responsável informa via Fax, IVRS (*Interactive Voice Response System*), IWRS (*Interactive Web Response System*) ou *e-mail* o promotor acerca da receção e conformidade do ME (35).
4. Armazenamento do Medicamento Experimental no armário destinado para o efeito e registo na Ficha de Ensaio Clínico onde é indicada: a data de receção, o nº de embalagens, nº kit/paciente, lote, prazo de validade e deficiências detetadas (caso existam) e, por fim, é assinada pela farmacêutica responsável. A Ficha de Ensaio Clínico é arquivada no *dossier* dos Ensaios Clínicos, também este guardado no armário onde são armazenados os medicamentos experimentais (35).
5. Distribuição do Medicamento Experimental. Durante a consulta de um participante, o médico investigador faz, eletronicamente, a requisição de ME a ceder. Após a consulta, a farmacêutica responsável dispensa o ME, fazendo o seu registo no Modelo de Registo de Ensaio, definido pelo promotor, onde assinala a quantidade dispensada, a data da cedência e também o nº de centro de investigação, nome do investigador, iniciais do participante, designação atribuída ao ME, nº de randomização e outras informações definidas no protocolo e, por fim, assina (35).
6. Recolha do Medicamento Experimental e/ou embalagens vazias, com registo e armazenamento das quantidades devolvidas pelo participante no Modelo de registo de Ensaio (35).
7. Reconciliação/Devolução ao promotor que podem ou não ser solicitadas pelo monitor do estudo. A reconciliação consiste em verificar se houve adesão do participante ao tratamento (cálculo da *compliance*). Para a devolução do ME, a farmacêutica responsável preenche e assina uma guia de transporte elaborada pelo monitor do estudo. Os SF apenas podem destruir (incinerar) o ME quando autorizados pelo promotor (35).

Durante o estágio, tive oportunidade de observar as fases de Distribuição, Recolha e Reconciliação do ME de um estudo de Cardiologia.

Todos os registos relativos a um ensaio clínico são guardados, no mínimo, por um período de 5 anos após a conclusão do ensaio clínico. Este período mínimo pode ser alargado se assim for determinado pelo INFARMED, Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD), por acordo entre o promotor e o investigador (por norma, 15 anos) ou se for imposto para salvaguarda de outras exigências legais (36).

## **Informação sobre Medicamentos**

Durante um serviço de prevenção dos SF, realizado pela farmacêutica de chamada, fora do horário de funcionamento dos SF (das 9h às 18h, de 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>), foi-lhe solicitado por um enfermeiro do CHTMAD, via telefone, um pedido de informação relativo à preparação de um medicamento. No sentido de dar resposta ao pedido em questão, a farmacêutica procedeu à:

1. Análise do pedido de informação, verificando se o pedido de informação efetuado era novo ou se já existia informação sobre o mesmo na base de dados;
2. Pesquisa bibliográfica, uma vez que se tratava de um pedido de informação novo;
3. Elaboração da resposta;
4. Registo da resposta na base de dados dos SF e envio da resposta ao remetente (37).

Nos SF do CHTMAD existem, não apenas na base de dados, mas também em arquivo todas as informações solicitadas por profissionais de saúde (informação passiva) e informações consideradas pertinentes que são comunicadas pelos SF aos diversos serviços clínicos do CHTMAD (informação ativa) sobre medicamentos e outros produtos farmacêuticos. E, como tal, no dia seguinte à ocorrência do pedido de informação, observei o registo do mesmo no impresso (37) (ver ANEXO I).

## **Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos**

No final do estágio, durante 2 semanas, estive na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos, onde fiquei a conhecer o funcionamento desta e pude colaborar em algumas etapas do circuito do citostático, onde intervém o farmacêutico.

Enquanto os espaços da Farmácia e do Armazém de Soros se encontram no edifício principal do Centro Hospitalar, a UCPC encontra-se no Centro Oncológico do mesmo, sendo este um serviço localizado num edifício distinto do primeiro. Compete à UCPC a preparação de quimioterapia endovenosa para o Hospital de Dia e Internamento de Oncologia e Hematologia e também a dispensa de medicação oral de suporte e de medicamentos biológicos para o Hospital de Dia de Doenças Autoimunes.

No período do meu estágio estavam designadas à UCPC 3 farmacêuticas em regime de rotatividade mensal e 4 TDT em regime de rotatividade semanal, por forma a minimizar a exposição individual aos citostáticos. Em cada dia de trabalho da UCPC, laboravam 1 farmacêutica e 2 TDT, sendo que estes trocavam nas funções de TDT operador e TDT de apoio diariamente.

Anteriormente, o grupo de TDT em rotação de atividades na UCPC compreendia 6 pessoas. No entanto, as normas do CHTMAD requerem que os profissionais sejam dispensados das tarefas na UCPC durante um ano antes de tentarem ter filhos, durante a gravidez e amamentação e no ano seguinte após o término da amamentação. Por isso, 2 TDT não entravam na rotação semanal e apenas executavam tarefas nos SF.

O espaço físico da UCPC (ver ANEXO I) é constituído pelas áreas a seguir referidas e contêm os seguintes equipamentos e material:

- × Gabinete da farmacêutica
  - Computador com *software* GHAF;
  - Telefone;
  - Impressora de rótulos Zebra;
  - Estantes para arquivo de prescrições, pedidos extra-formulário, etc., bibliografia referente à preparação de Citostáticos (*guidelines*, protocolos de quimioterapia) e procedimentos de atuação em caso de acidentes com Citostáticos.
- × Sala de apoio
  - Zona de lavagem e desinfeção de mãos;
  - Chuveiro de emergência e lava-olhos;
  - *Kit* de derrame e extravasão;
  - Cacifos;
  - Bancada de apoio em inox;
  - *Transfer* - sistema de comunicação com a sala de preparação;
  - Estante com diluentes, reconstituintes e material clínico;
  - Tabelas de apoio à preparação de citostáticos.
- × Armazém de citostáticos
  - Armários para armazenamento de citostáticos e medicação de suporte, material clínico, diluentes e reconstituintes;
  - Frigorífico com alarme e registo de temperatura para o armazenamento de citostáticos;
  - Sistema de monitorização da temperatura e humidade relativa.
- × Antecâmara
  - Banco corrido;
  - Zona de lavagem e desinfeção de mãos;

- Armário com batas, toucas e luvas esterilizadas.
- ✘ Sala asséptica
  - Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) ligada a fichas de emergência;
  - Bancada de apoio à preparação de misturas intravenosas em inox;
  - Frigorífico com alarme e registo de temperatura;
  - Sistema de controlo de pressão;
  - Sistema de monitorização da temperatura e humidade relativa;
  - Recipientes específicos imperfuráveis (amarelos) para eliminação de material cortante e perfurante;
  - Contentor (vermelho) para eliminação de resíduos hospitalares específicos (Grupo IV).

Tendo em conta a localização da CFLV, as diferentes áreas da UCPC podem ser também designadas por:

- Zona negra (ou zona suja) - gabinete da farmacêutica, sala de apoio e armazém;
- Zona cinzenta - antecâmara;
- Zona branca (ou zona limpa) - sala asséptica (38).

Os profissionais que manipulam os citostáticos, no caso da UCPC do CHTMAD, apenas os TDT, devem estar equipados com equipamento de proteção individual (EPI), de modo a evitar eventuais contaminações e garantir a sua segurança (39). À medida que o TDT passa da zona negra até à zona branca, vai sucessivamente acrescentando elementos do EPI da seguinte forma:

- Zona negra: calça, túnica e socos;
- Zona cinzenta: pés plásticos, bata esterilizada de baixa permeabilidade, touca, máscara de filtração de partículas FFP3 (*high efficiency filtering facepiece*) e 1º par de luvas (de nitrilo);
- Zona branca: 2º par de luvas (de látex) (40).

Quer antes, quer depois da preparação dos citostáticos, o TDT deve desinfetar a CFLV e bancada de apoio à preparação com uma compressa limpa humedecida com álcool a 70º de modo a garantir a assepsia desse equipamento e, conseqüentemente, da preparação (41). Além disso, devem colocar sobre a bancada de trabalho na CFLV um “campo”, que consiste num tecido esterilizado, absorvente, impermeável e descartável, sobre o qual é realizada a manipulação das preparações de citostáticos (39).

## **Circuito dos Medicamentos Citostáticos**

### **1. Receção e transporte de citostáticos nos SF**

Quando são rececionadas encomendas de medicamentos citostáticos nos SF, os procedimentos são similares aos necessários aquando da receção de outro tipo de medicamentos, exceto no facto de que o operador deve calçar as luvas como procedimento de segurança. Na receção deste tipo de medicamentos mantém-se a necessidade da verificação e conferência conjunta da conformidade qualitativa e quantitativa entre o que é recebido e o que foi solicitado e igualmente em relação às condições de acondicionamento. Seguidamente as embalagens de produtos citostáticos são separadas dos restantes medicamentos e são colocadas em malas plásticas com fechos laterais, destinadas apenas ao transporte deste tipo de medicamentos, que estão devidamente identificadas com o rótulo “Citotóxico” e símbolo “*Biohazard*” (42).

Concluída a receção de medicamentos nos SF, o assistente operacional efetua o transporte dos citostáticos e também de diluentes e reconstituintes dos SF para a UCPC, onde os entrega em malas fechadas à farmacêutica responsável (42,43). No caso do material clínico utilizado na preparação de citostáticos, uma vez que a sua aquisição é da responsabilidade do Serviço de Aprovisionamento do CHTMAD, o seu transporte é também efetuado por este serviço, após requisição interna da UCPC.

### **2. Acondicionamento de citostáticos na UCPC**

A farmacêutica da UCPC é responsável pela receção e arrumação dos medicamentos citostáticos, diluentes, reconstituintes e material clínico. Após a receção dos citostáticos, a farmacêutica deve retirá-los das malas de transporte, efetuar o registo dos respetivos prazos de validade no Registo de Prazos de Validade dos Citostáticos e de seguida procede ao seu armazenamento, tendo em conta os requisitos de conservação de cada um (os citostáticos termolábeis são colocados no frigorífico) (43,44).

De igual forma, após a receção de diluentes e reconstituintes e material clínico na UCPC, a farmacêutica efetua também o registo dos respetivos lotes e prazos de validade nos impressos próprios, nomeadamente no Registo de Lotes e Prazos de Validade de Diluentes e Reconstituintes e no Registo de Lotes e Prazos de Validade de Material Clínico, e faz o seu armazenamento (44).

Tal como acontece nos equipamentos de armazenamento de medicamentos nos SF, na UCPC, os medicamentos encontram-se arrumados por ordem alfabética de DCI. No caso de serem rececionados medicamentos com lote diferente do já existente em *stock* efetua-se a sua separação, de modo a seguir a regra do FIFO e a evitar a mistura de lotes numa preparação (39).

Quando são rececionados medicamentos provenientes de laboratórios novos (no sentido de não terem sido utilizados anteriormente na UCPC), a farmacêutica deve avaliar e confirmar

todas as características, nomeadamente a sua concentração e características de armazenamento, estabilidade e compatibilidade.

### 3. Receção e validação das prescrições médicas

O médico é responsável pela prescrição dos citostáticos e da medicação de suporte, denominada por pré- ou pós- medicação, de acordo com o momento de administração em relação ao da administração dos citostáticos. Como medicação de suporte podem ser utilizados antieméticos, analgésicos, antidiarreicos e anti-histamínicos, consoante os efeitos adversos característicos dos citostáticos utilizados no ciclo de tratamento.

No CHTMAD, as prescrições de terapêutica antineoplásica são efetuadas na Folha de Prescrição Médica de Quimioterapia - Hospital de Dia/Internamento, de acordo com os protocolos aprovados pela Comissão de Coordenação Oncológica e pela CFT (45). Na Folha de Prescrição Médica de Quimioterapia (ver ANEXO III) devem estar presentes os seguintes elementos:

- Dados do Doente
  - \* Identificação (autocolante com nome, idade e nº do processo clínico);
  - \* Peso (kg) ou superfície corporal ( $m^2$ ), conforme aplicável;
  - \* Diagnóstico.
- Informações gerais do Protocolo
  - \* Regime quimioterápico (com informações de doses e *Area Under the Curve* (AUC) pretendidas relativas ao Dia 1 do ciclo);
  - \* Nº previsto de ciclos, periodicidade dos ciclos e data de início do ciclo;
- Tratamento (por ordem cronológica de administração)
  - \* DCI dos fármacos, dose, via e velocidade de administração;
  - \* Tempo previsto para a perfusão ou bólus;
  - \* Solução de diluição ou reconstituição dos citostáticos e volume a utilizar;
  - \* Soluções de lavagem ou pré- e/ou pós-hidratação, quando aplicável, e respetivo volume e velocidade de administração;
  - \* Informações adicionais (como doses máximas, justificação de alterações de doses)
- Dados do médico prescriptor
  - \* Identificação (assinatura e nº mecanográfico)
- Data da prescrição

À medida que as prescrições vão sendo elaboradas, vão sendo rececionadas pela farmacêutica na UCPC para validação e, conseqüente, preparação da medicação. A validação das prescrições médicas de quimioterapia é da exclusiva responsabilidade da farmacêutica da UCPC. A validação farmacêutica é um procedimento essencial no circuito dos medicamentos citostáticos, na medida em que a análise sistemática das informações presentes nas

prescrições permite garantir o cumprimento das normas e especificidades dos protocolos definidos, minimizando erros ao nível da prescrição, preparação e administração e contribuindo para a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento (39).

Para ser válida a prescrição deve, em primeiro lugar, estar completa e corretamente preenchida e identificada com a assinatura e nº mecanográfico do médico prescritor (45). Caso tal não se verifique, a prescrição não é considerada válida e a farmacêutica não pode dar início à preparação dos citostáticos. De modo a assegurar o correto preenchimento da prescrição, a farmacêutica verifica se todos dados estão em concordância com o protocolo, confirmando (39,45-47):

1. Os dados do doente
  - a. Nome e idade
  - b. Diagnóstico
2. O protocolo
  - a. Se é consistente com o diagnóstico do doente
  - b. Se é o 1º tratamento
  - c. Ciclo correspondente
  - d. Se o intervalo entre ciclos é cumprido
  - e. Se o protocolo foi alterado
  - f. Assegurar as aprovações necessárias
    - i. Justificação Extra-Formulário e Justificação de Utilização *Off-label*
3. O Tratamento
  - a. Se está de acordo com o protocolo
  - b. Confirmar cálculos de doses de citostáticos
    - i. Cálculo da área de superfície corporal, utilizando a fórmula de *Mosteller* (que deve estar indicada na folha de prescrição):

$$\text{Área da superfície corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}} \quad (1)$$

- ii. Cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), utilizando a fórmula de *Cockcroft e Gault* e a fórmula de *Calvert*:

$$\text{TFG (mL/min)} = \frac{N \times (140 - \text{idade}) \times \text{peso(kg)}}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L)}} \quad (2)$$

$$N (\text{mulher}) = 1,04$$

$$N (\text{homem}) = 1,23$$

$$\text{Dose}_{\text{carboplatina}} (\text{mg}) = \text{AUC (mg/mL)} \times (\text{TFG} + 25) \quad (3)$$

- iii. Os cálculos indicados nos pontos i. e ii. não são necessários para o cálculo da dose de todos os citostáticos, apenas para aqueles cuja dose depende da superfície corporal e da TFG do doente, respetivamente.
- iv. É permitida uma variação máxima de 5%

- c. Se ocorreram alterações de doses e porquê
- d. Se a ordem de administração dos fármacos é a correta
- e. Se a via e velocidade de administração são as adequadas
- f. Início e duração da administração de cada medicação
- g. Se a pré-medicação e/ou pré-hidratação são adequadas
- h. A compatibilidade e estabilidade das soluções de lavagem, diluentes e reconstituintes com os citostáticos
- i. Garantir que não se ultrapassam as doses máximas e doses cumulativas máximas.

Qualquer inconformidade encontrada na folha de prescrição motiva o contato do médico prescritor, a fim de se obterem esclarecimentos e propor a sua eventual correção. Sempre que se verifica a necessidade de alterações na prescrição, o médico deve preencher uma nova prescrição, não sendo aceites prescrições orais.

Faz parte das boas práticas e durante o estágio verifiquei algumas situações nas quais a farmacêutica da UCPC contactou o médico prescritor para solicitar quanto à possibilidade de efetuar a adaptação da dose prescrita às apresentações existentes na UCPC, de modo a evitar o desperdício de fármaco (39).

Uma vez validada a prescrição médica, a farmacêutica efetua os cálculos necessários e prepara o rótulo identificativo da preparação de citostáticos, registando os seguintes dados (48) (ver ANEXO IV):

- Nome e nº do processo clínico do doente;
- Data e hora da preparação;
- Fármaco (DCI), dose (mg) e volume (ml);
- Solução de diluição e volume (ml);
- Volume final da preparação (ml);
- Via de administração e duração;
- Débito (ml/h) (quando aplicável);
- Condições de estabilidade;
- Observações;
- Identificação do TDT operador e TDT de apoio (nome e nº mecanográfico);
- Identificação da farmacêutica responsável (nome e nº mecanográfico).

Além dos dados referidos, o rótulo contém também o símbolo “*Biohazard*”. Na UCPC os rótulos são elaborados informaticamente, o que tem várias vantagens:

- Facilita a sua legibilidade e identificação das preparações;

- Obriga ao seu completo preenchimento, uma vez que o GHAF não permite a impressão de rótulos com campos vazios (exceto o das observações);
- Possibilita o registo informático das preparações efetuadas, o que facilita a consulta do histórico de tratamentos do doente e a rastreabilidade dos mesmos.

O rótulo além de permitir a identificação das preparações, orienta os TDT quanto à preparação propriamente dita dos citostáticos e, posteriormente, a enfermagem quanto à administração dos mesmos aos doentes.

#### **4. Preparação de citostáticos e validação da preparação**

Nesta etapa do circuito dos citostáticos, existe um conjunto de procedimentos realizados pela farmacêutica, no exterior da sala asséptica, e outros executados pelos TDT, no interior da sala asséptica. É crucial que todos cumpram as normas inerentes a esta etapa por forma a garantir a qualidade do produto final, a assepsia do local de preparação e a segurança de todos os intervenientes (49).

A farmacêutica tem a responsabilidade de efetuar a dispensa de todo o material necessário à preparação da terapia antineoplásica, nomeadamente:

- Citostático;
- Diluente ou reconstituente;
- Sistema de administração;
- Rótulo de identificação, protegido por uma capa plástica transparente (46,49).

Neste processo, a farmacêutica deve ter em conta a compatibilidade entre os fármacos e material clínico, garantir a dispensa das quantidades necessárias e evitar a mistura de medicamentos de diferentes lotes e/ou de diferentes fornecedores (39).

O material é colocado em tabuleiros de inox e é efetuada a sua descontaminação, através da pulverização com álcool a 70°, antes de ser introduzido no *transfer*. É efetuado o registo das quantidades e lotes dos fármacos utilizados na preparação dos citostáticos na folha de prescrição e no Registo Diário de Lotes. Este procedimento é muito importante, uma vez que garante a rastreabilidade dos medicamentos (39,46,49).

É também preenchido o Livro de Registo de Receção de Citostáticos, onde são registadas todas as prescrições de quimioterapia, indicando, junto ao autocolante identificativo do doente, os fármacos e respetivas doses prescritas por ordem de administração.

O TDT de apoio receciona e confere o material proveniente da sala de apoio. Em seguida, analisa cuidadosamente o rótulo de identificação, confirmando os cálculos. Tendo em conta as operações de manipulação a realizar, dispõe todo o material necessário, acrescentando

outro material clínico armazenado na sala asséptica (como seringas, *spikes* e agulhas) (43,46,49).

O TDT operador após a conferência do rótulo, que serve como ordem de preparação, e do material disponibilizado prepara os citostáticos, procedendo de acordo com a técnica asséptica. O TDT de apoio verifica as medições e procedimentos efetuados pelo TDT operador (43,49).

No CHTMAD, a metodologia de preparação implementada é por fármaco. Esta tem vantagens práticas quer para o TDT operador, uma vez que facilita a manipulação e evita os erros, quer para a enfermagem, na medida em doentes tratados com os mesmos fármacos podem iniciar tratamento quase em simultâneo. Além disso, uma vez que a administração de citostáticos pode ser um processo prolongado e, muitas vezes, é necessário preparar vários citostáticos para apenas um doente, permite garantir a estabilidade das preparações do ciclo, sendo preparados quando se prevê que o doente estará em condições de a receber.

Uma vez concluída a preparação, o TDT operador identifica a seringa ou frasco onde está acondicionada a preparação, escrevendo o nome do doente, a DCI do fármaco e o seu volume. Posteriormente, o TDT de apoio, mostra através do vidro, a preparação à farmacêutica para validação (49). Na validação das preparações de citostáticos, através da conferência das informações do rótulo com as escritas na preparação, a farmacêutica deve:

- Identificar o citostático preparado e respetivo volume;
- Controlar a qualidade da preparação, no que diz respeito a características visuais do mesmo, com a cor, aspeto e presença de partículas em suspensão;
- Confirmar, sempre que possível, a solução de diluição e volume (39,46).

Após a validação farmacêutica da preparação, o TDT de apoio efetua o acondicionamento secundário das preparações, introduzindo-as num saco plástico protetor de luz, a rotulagem deste e com o rótulo “Citotóxico”. Posteriormente, coloca as preparações prontas no tabuleiro de inox, pulveriza-as com álcool a 70° e introduz-las no *transfer*. A farmacêutica liga a luz de aviso, situada no exterior na UCPC e que alerta para a existência de preparações prontas, e coloca as preparações nas malas de plástico (49).

O TDT de apoio é também responsável pelo registo de todas as preparações efetuadas, durante a sessão de trabalho (43).

## **5. Transporte de preparações de citostáticos**

Quando a assistente operacional se dirige à UCPC, a luz de aviso é desligada e a farmacêutica entrega-lhe as preparações de citostáticos nas malas de plástico designadas para o seu transporte, indicando o serviço clínico a que se destinam (Hospital de Dia ou Internamento) e

o Livro de Registo de Receção de Citostáticos. A assistente operacional transporta cuidadosamente as preparações e o livro de registos da UCPC aos serviços clínicos, onde as entrega ao enfermeiro responsável pela sua receção (46,50).

Por sua vez, este rubrica o Livro de Registo de Receção dos Citostáticos, registando também o seu número mecanográfico, data e hora de receção. Em seguida, verifica as preparações, identifica o doente a quem se destinam, confirma se informações contidas no rótulo e livro de registos são concordantes com a prescrição médica e analisa, quando existem, as observações acerca das especificidades de estabilidade do citostático ou cuidados especiais a ter durante a sua administração. Após a entrega das preparações, a assistente operacional entrega a mala vazia e o livro de registos na UCPC (46,50).

## **6. Administração**

O enfermeiro é responsável pela administração de citostáticos e respetiva pré-medicação aos doentes, de acordo com os protocolos de terapêutica antineoplásica (43).

## **7. Devolução/Inutilização das preparações**

Por vezes, podem ocorrer situações em que a farmacêutica ou a enfermagem verificam que a preparação está não conforme, sendo no último caso devolvida à UCPC. É da responsabilidade da farmacêutica da UCPC a reavaliação das preparações devolvidas e a decisão quanto ao seu destino (46,51). Para decidir entre a reutilização ou não da preparação deve ter em conta os seguintes fatores:

- Estabilidade físico-química e microbiológica das preparações;
- Condições de armazenamento;
- Viabilidade de reaproveitamento da dose (39).

Quando a preparação não está conforme e não existe a possibilidade da sua reutilização, esta é encaminhada para o circuito de resíduos, sendo eliminada no contentor Grupo IV para posterior inceneração, e é efetuado o Registo da Inutilização de Citostáticos. Quando a preparação não conforme tem condições de poder ser reaproveitada, quer para o mesmo ou outro doente, mantendo ou aumentando a sua dose, a farmacêutica repete a conferência dos dados do doente, faz um novo rótulo e encaminha a preparação para a sala asséptica. Em situações em que, por algum motivo, como derrame, extravasão ou ocorrência de efeitos adversos, é interrompida a administração da preparação, esta não pode ser reutilizada e tem como destino apenas a incineração (46,51).

Durante período em que estive na UCPC, ocorreram dois episódios que resultaram na inutilização de preparações de citostáticos.

No primeiro, a doente manifestou reações adversas à administração da preparação de citostático. Consecutivamente, a enfermagem suspendeu de imediato a administração do mesmo e devolveu-o à UCPC, juntamente com o respetivo Registo de Inutilizações de Citostáticos. Após o ocorrido, conjuntamente com a farmacêutica da UCPC, procedi à recolha de dados, registo e efetuei a notificação *online* da RAM no site da Unidade de Farmacovigilância do Norte (ver ANEXO V).

Do formulário de notificação constam os seguintes elementos:

- A. Doente
- B. Farmacêutico
- C. Reação adversa (descrição, gravidade e evolução)
- D. Medicamento suspeito
- E. Outros medicamentos
- F. Informação adicional (antecedentes pessoais)
- G. Tratamento da reação
- H. Suspeita de interação
- I. Parecer clínico quanto à relação causal
- J. Comentários (dados relevantes)

Aquando de uma notificação de RAM, deve efetuar-se o preenchimento mais completo e preciso possível de modo a fornecer dados relevantes para o estudo do perfil de segurança do medicamento em causa, permitindo conhecer potenciais RAM ainda não descritas no respetivo Resumo de Características do Medicamento (RCM) e desenvolver e implementar de medidas que minimizem a sua ocorrência (52).

No segundo, aquando da reconstituição do produto pela enfermagem, ocorreu derrame, verificando-se o gotejamento de citostático do frasco. Após a comunicação do ocorrido à UCPC, preenchi a Notificação de Acidentes com Citostáticos e o Registo de Inutilizações de Citostáticos (ver ANEXOS VI e VII).

## **8. Gestão de remanescentes**

Após a conclusão da preparação de todas as preparações prescritas para os tratamentos desse dia, a farmacêutica consulta as marcações de tratamentos agendados para o dia seguinte, verificando os fármacos e doses prescritas. Este procedimento além garantir a confirmação da existência de citostáticos suficientes em stock, permite saber o destino a dar a ampolas de fármacos abertos, uma vez que, muitas vezes, nestas condições, os citostáticos têm pouca estabilidade físico-química (39).

Por este facto e também devido aos elevados custos deste tipo de medicamentos e para evitar desperdícios, a farmacêutica da UCPC alerta regularmente os médicos do Centro

Oncológico para a necessidade do agendamento, sempre que possível, de doentes tratados com os mesmos fármacos para os mesmos dias (39).

De acordo com os tratamentos agendados e as especificações de estabilidade dos produtos, a farmacêutica comunica aos TDT se devem armazenar os citostáticos sobranes e em que condições devem ser conservados (se necessitam ou não de ser armazenados no frigorífico).

## **9. Atualização dos Stocks**

No final do dia de trabalho, similarmente ao que acontece no ambulatório, a farmacêutica realiza o “débito das prescrições”, isto é, o registo informático dos medicamentos utilizados nas preparações. No GHAF, é registado o lote dos medicamentos utilizados, sendo identificados também o doente, dia do tratamento, episódio, centro de custo e diagnóstico. O sistema gera um número de requisição de não internados (RN) que é registado na folha de prescrição de quimioterapia. Por fim, a farmacêutica assina e data as prescrições e faz o seu arquivamento.

## **10. Controlo de stocks e prazos de validade**

Semanalmente, a farmacêutica da UCPC verifica as marcações de tratamentos da semana, o que lhe permite fazer a previsão dos consumos de medicamentos e garantir *stock* suficiente. Tendo em conta o *stock* existente e as necessidades de medicamentos para os tratamentos agendados, a farmacêutica da UCPC comunica à diretora dos SF os fármacos necessários e respetivas doses e quantidades, para que esta possa proceder à sua aquisição.

Mensalmente, a farmacêutica da UCPC tem a responsabilidade de realizar o controlo dos prazos de validade dos citostáticos, verificando, para o efeito, se os medicamentos têm prazos de validade superiores a 3 meses de antecedência do prazo a expirar (44).

Sempre que se verifique que há medicamentos a expirar o seu prazo de validade, este facto deve ser comunicado à diretora dos SF, no sentido de proceder em conformidade (por exemplo, efetuar troca por produto com maior validade diretamente com o laboratório a que foi adquirido ou fazer o empréstimo a um centro hospitalar com maior rotação de *stock* desse medicamento). Também devem ser comunicadas situações em que os medicamentos já expiraram o prazo de validade, por forma a encaminhá-los para o circuito dos resíduos (44).

## **Procedimentos de Autorização da Utilização de Citostáticos**

No CHTMAD, a Comissão de Coordenação Oncológica é responsável pela escolha e atualização dos protocolos de quimioterapia utilizados, definição dos respetivos critérios de elegibilidade e procedimentos necessários para a autorização dos tratamentos.

Com alguma frequência, durante o estágio, ocorreram situações em que a terapia antineoplásica prescrita teve de ser sujeita a aprovação pela Direção Clínica do CHTMAD.

Situações em que a progressão da doença oncológica requeira terapias de 2ª linha, terapias muito dispendiosas ou terapias que representem risco para o doente, é necessária Justificação Extra-Formulário, que deve ser preenchida pelo médico prescritor (ver ANEXO VIII).

De seguida esta é enviada, em conjunto com a respetiva prescrição médica, à farmacêutica da UCPC que, por sua vez, analisa a informação exposta e confirma-a, através de consulta bibliográfica (RCM do medicamento, artigos científicos, etc..). Posteriormente, redige a Justificação para o Pedido de Autorização, referindo a indicação terapêutica do medicamento e posologias aprovadas e o custo previsto da terapêutica. Esta é depois encaminhada para o Diretor Clínico para aprovação.

Existem também situações para as quais é necessária utilização *off-label* de medicamentos. O procedimento nestes casos é similar ao descrito anteriormente, contudo o médico remete também para a farmacêutica um Relatório de Consulta, expondo a história clínica do doente relativa à doença oncológica. A farmacêutica ao redigir a Justificação para o Pedido de Autorização, refere apenas o custo previsto da terapêutica e anexa toda a bibliografia de suporte à utilização *off-label* do medicamento em causa. Toda a documentação é posteriormente estudada pela CFT e/ou Comissão de Ética à(s) qual(ais) compete dar autorização, tal como está definido na Circular Informativa N.º 184/CD do INFARMED.

## **Controlo da Pressão, Temperatura e Humidade Relativa**

De forma a garantir que não há movimento de ar, partículas, microrganismos e substâncias patogénicas de e para a sala asséptica, aquando da abertura de portas, esta possui um sistema de controlo de pressão. Este equipamento mantém a pressão da sala asséptica negativa relativa à pressão nas áreas adjacentes, sendo que a pressão diminui sucessivamente à medida que nos aproximamos da sala asséptica, tendo a zona negra pressão superior à antecâmara e esta superior à sala asséptica, com diferenças de pressão recomendadas entre 5 a 20 Pa (39).

Outros parâmetros que devem ser sujeitos a controlo na UCPC são a temperatura e humidade relativa devido à influência que têm na conservação dos medicamentos e material clínico, crescimento de microrganismos e no conforto dos profissionais. Para efeitos do controlo da temperatura e humidade na UCPC, existem no armazém e sala asséptica dispositivos que monitorizam estes parâmetros, devendo os valores destes permanecer relativamente constantes, dentro dos intervalos recomendados ( $18 < T(^{\circ}C) < 22$ ;  $40 < HR(\%) < 60$ ) (39).

## Controlo microbiológico

Apesar do risco de contaminação microbiológica das preparações de citostáticos ser pequeno, para garantir a sua qualidade e segurança, estão implementados procedimentos de controlo microbiológico da sala asséptica, CFLV e operadores da UCPC.

A técnica asséptica é fundamental na preparação de citostáticos injetáveis e é garantida através:

- Limpeza diária da sala asséptica e do seu equipamento por assistentes operacionais com formação adequada;
- Utilização de EPI e material clínico esterilizado;
- Existência de uma CFLV com extração de ar através de filtros HEPA (*high-efficiency particulate air*);
- Manutenção periódica da sala asséptica e do seu equipamento;
- Acesso limitado e controlado à sala asséptica;
- Manutenção dos valores de temperatura e humidade nos intervalos 18 a 20°C e 40 a 60%, respetivamente;
- Colheita periódica de amostras para análise pelo Serviço de Patologia Clínica (53).

## Acidentes com Citostáticos - Derrame

No Manual da Qualidade dos SF, derrame está definido como todo o processo de manipulação que origine uma ou varias das seguintes situações:

- Gotejamento a partir dos frascos/ampola dos medicamentos, para a superfície de trabalho da CFLV;
- Formação de aerossóis durante a sessão de trabalho com atingimento cutâneo ou ocular;
- Quebra ou rutura de frascos contendo soluções de citostáticos que possam atingir as superfícies do circuito de transporte (38).

Na sala de apoio da UCPC existe um *Kit* de Derrame e Extravasão que contém:

- Livro de instruções de utilização;
- Fita para sinalização do local;
- Autocolante com sinalética de acidente;
- EPI (luvas, bata de baixa permeabilidade, touca, máscara FFP3, óculos de proteção, pés plásticos);
- Compressas absorventes;
- Pá e escova;
- Encapsulador de fluidos corporais.

Os procedimentos definidos para atuação em caso de derrame são os a seguir expostos:

1. Quem deteta o acidente deve avisar os restantes profissionais da UCPC;
2. Delimitar a área com a fita de sinalização e sinaliza-la com a sinalética de acidente;
3. Colocar o EPI;
4. Absorver o material derramado, no caso de líquidos com compressas secas e, no caso de pós com compressas humedecidas com álcool a 70°;
5. Descartar todo o material utilizado num contentor Grupo IV;
6. Aplicar o inativador químico e lavar a área do acidente com água e sabão;
7. É realizada a notificação do acidente no Registo de Acidente (Quebra/Derrame) (54).

Caso algum colaborador seja atingido nalguma parte do corpo deve lavá-la no chuveiro de emergência ou lava-olhos e, de seguida, irrigá-la com soro fisiológico durante 15 minutos. Por último, deve ser observado no Serviço de Urgências (54).

## Referências Bibliográficas

1. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Apresentação do Serviço. Manual da Qualidade. 2013.
2. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Promulgação. Manual da Qualidade. 2010.
3. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Gestão de Não Conformidades/ Sugestões de Melhoria. Manual da Qualidade. 2012.
4. Grupo MMU. Registo e Análise de Erros de Medicação - Revisão à Norma N°14. Manual da JCI. 2012.
5. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005.
6. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Aprovisionamento de Medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2010.
7. Grupo MMU. Disponibilização da medicação inexistente na instituição ou quando os Serviços Farmacêuticos estão encerrados - Revisão à Norma n° 68. Manual da JCI. 2012.
8. Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 13885/2004, de 25 de Junho. Diário da República. 2004.
9. Ministério da Saúde. Portaria n.º981/98, de 8 de Junho. Diário da República. 1998;
10. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Princípios orientadores para a política do medicamento. 2013.
11. Maria VAJ, Filipe HM, Neves A, Bello F. Deliberação n.º 105/CA/2007. 2007;
12. Grupo MMU. Prescrição, Dispensa e Administração de Medicamentos - Revisão N°58. Manual da JCI. 2013.
13. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Receção e Armazenamento de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2013.

14. Grupo MMU. Armazenamento de Medicamentos e Preparação de concentrados de electrólitos. Manual da JCI. 2010.
15. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Armazenamento de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos. Manual da Qualidade. 2011.
16. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Reposição de Stocks. Manual da Qualidade. 2010.
17. Care Fusion. Pyxis MedStation 3500 mains - Care Fusion. 2010.
18. Grifols International SA. Pyxis® Sistemas de fornecimento automatizado. 2010.
19. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Distribuição Individualizada. Manual da Qualidade. 2011.
20. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República. 1993.
21. Grupo MMU. Controlo de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas - Revisão à Norma N°52. Manual da JCI. 2012.
22. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Distribuição Unitária. Manual da Qualidade. 2012.
23. Grupo MMU. Devolução de Medicamentos. Manual da JCI. 2012.
24. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Carregamento do Kardex. Manual da Qualidade. 2011.
25. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. 1999.
26. Grupo MMU. Dispensa de Medicamentos a Utentes em Regime Ambulatório - Revisão à Norma N°20. Manual da JCI. 2013.
27. Primeiro-Ministro. Decreto-Lei n.º13/2009, de 12 de Janeiro. Diário da República. 2009.
28. Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro. Diário da República. 2012.
29. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Dispensa em Ambulatório. Manual da Qualidade. 2010.
30. Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Despacho n.º 2175/2013, de 30 de janeiro. Diário da República. 2013.
31. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Reembalagem e Rotulagem. Manual da Qualidade. 2011.
32. Grupo PRF. Investigação e Ensaio Clínicos. Manual da JCI. 2010.
33. Primeiro-Ministro. Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Diário da República. 2004. p. 5368-78.
34. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Boas Práticas em Ensaio Clínicos. Manual da Qualidade. 2011.
35. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Ensaio Clínicos. Manual da Qualidade. 2011.

36. Decreto-Lei n.º192/2007, de 2 de Abril. Diário da República. 2007.
37. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Informação e Emissão de Pareceres. Manual da Qualidade. 2010.
38. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Definições e Abreviaturas. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
39. Gouveia AP do N de M, Silva ASB da, Bernardo DMB, Fernandes JMSS, Martins MAE, Cunha MTF, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013.
40. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Vestuário e Desinfecção. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
41. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Limpeza da CFL(v). Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
42. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Recepção e Transporte de Citostáticos nos Serviços Farmacêuticos. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
43. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Responsabilidades. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
44. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Acondicionamento de Citostáticos na UCPC. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
45. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Recepção e Tratamento das Prescrições. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
46. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Preparação e Dispensa de Citostáticos. Manual da Qualidade. 2010.
47. Annable D, Ferrier L, Mckay M. Clinical Pharmacy Guide : Chemotherapy Assessment and Review Original Authors ( 2003 Booklet Version ): Revision Authors : 2013.
48. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Preparação e Dispensa de Citostáticos - "Descrição da Política."Manual da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos. 2010. p. 2 - 6.
49. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Preparação de Citostáticos. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
50. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Transporte de Preparações de Citostáticos. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
51. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Inutilização de Preparações. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.
52. Farmacovigilância [Internet]. INFARMED. [cited 2014 Apr 1]. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA)

53. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Instrução de Trabalho - Controlo Microbiológico na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos. Manual da Qualidade. 2013.
54. Serviços Farmacêuticos do CHTMAD E.P.E. Descrição do Procedimento - Derrame/Quebra/Contacto accidental. Manual de Procedimento de Citostáticos. 2010.



# Capítulo II - Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

## Apresentação da Farmácia

### Recursos Humanos

Os recursos humanos da Farmácia Bem Saúde são constituídos por:

– 4 farmacêuticas, onde se incluem a Diretora Técnica e Farmacêutica Adjunta Substituta. Das suas funções fazem parte o atendimento ao público, onde se inclui o aviamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e outros produtos de saúde; aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos; manipulação de medicamentos; prestação de serviços farmacêuticos, nomeadamente determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (1,2).

De acordo com o que está disposto no Artigo 21.º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, fazem parte dos deveres do diretor técnico:

- a) “Assumir a responsabilidade pelos actos farmacêuticos praticados na farmácia”;
- b) “Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos”;
- c) “Promover o uso racional do medicamento”;
- d) “Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados”;
- e) “Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação”;
- f) “Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança”;
- g) “Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos”;
- h) “Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene”;
- i) “Verificar o cumprimento das regras deontológicas da actividade farmacêutica”;
- j) “Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da actividade farmacêutica” (3,4).

A Diretora Técnica encontra-se “em permanência e exclusividade” na farmácia, sendo substituída durante as suas ausências pela sua Adjunta, que assume as suas responsabilidades nesses períodos (3).

Na Farmácia Bem Saúde, além das funções designadas para as farmacêuticas, a Diretora Técnica é responsável pelo processamento do receituário e faturação, controlo do circuito dos medicamentos sujeitos a controlo especial (Psicotrópicos e Estupefacientes), elaboração das encomendas diárias aos fornecedores, gestão de *stocks* de medicamentos, controlo dos prazos de validade dos produtos existentes na farmácia, processamento de devoluções e distribuição domiciliária de medicamentos.

- 1 técnica de farmácia, que tem como funções a receção e conferência de encomendas.
- 2 técnicas auxiliares de farmácia - Grupo III, cujas funções consistem no atendimento ao público, receção e conferência de encomendas, armazenamento e reposição de medicamentos e outros produtos.
- 2 gestores, responsáveis pela gestão da farmácia, nos aspetos legais que diz respeito à propriedade da farmácia, e pela execução de compras aos laboratórios.

## **Espaço Físico**

O espaço físico da farmácia encontra-se dividido nas seguintes áreas:

- Zona de atendimento ao público;
- Gabinete de atendimento personalizado;
- Laboratório;
- Armazém;
- Escritório;
- WC e vestiários.

## **Aprovisionamento**

### **Elaboração de Encomendas**

O Sifarma2000 permite a elaboração de vários tipos de encomendas, sendo que na Farmácia Bem Saúde são geradas: Encomendas diárias; Reforço de *Stocks*; Encomendas manuais; Encomendas diretas.

As encomendas diárias, são elaboradas ao fim da manhã e fim da tarde, pela diretora técnica ou farmacêutica adjunta e enviadas via *modem* aos armazenistas que, por sua vez, procedem à entrega dos produtos encomendados, no próprio dia ou no seguinte.

Atualmente, a Farmácia Bem Saúde trabalha com dois armazenistas, que foram selecionados tendo em conta os seguintes critérios: prazos de pagamento, prazos de entregas e condições comerciais. Cada produto tem um fornecedor associado. Assim, ao selecionar um fornecedor,

o Sifarma2000 pesquisa todos os produtos associados a esse fornecedor e gera uma Proposta de Encomenda que corresponde à lista de produtos cujos *stocks* estão abaixo do nível máximo definido.

Para a elaboração definitiva das encomendas diárias, a diretora técnica verifica todos produtos presentes na Proposta e tendo em consideração os níveis máximos e mínimos definidos; os *stocks* existentes; a média de vendas dos últimos 3 meses; as condições comerciais associadas, como atribuição de bônus ou descontos; a existência de encomendas pendentes a outros fornecedores; as vendas previstas; os produtos a trabalhar e a época do ano faz as alterações que considera necessárias à Proposta, podendo acrescentar outros produtos à encomenda (5).

As encomendas reforço de *stocks* são utilizadas pontualmente quando se verifica que determinados produtos apresentam vendas que excedem as previsões da farmácia. Para os produtos selecionados, o Sifarma2000 efetua o cálculo de vendas equivalente a 1,5 mês.

Tal como a sua designação sugere, encomendas diretas são encomendas efetuadas diretamente aos laboratórios, presencialmente ou via telefone. Este tipo de encomendas é elaborado pela responsável pelas compras e aplica-se a medicamentos e outros produtos à venda na farmácia, nomeadamente, produtos de dermocosmética, puericultura, nutrição infantil, entre outros. No caso dos medicamentos, as notas de encomendas são elaboradas em colaboração com a diretora técnica e têm em conta o histórico de vendas e as necessidades da farmácia. Por norma, os medicamentos encomendados por esta via têm grande rotação de *stock* e, por isso, incluem-se grandes quantidades nas notas de encomendas. Os respetivos prazos de entrega na farmácia são mensais.

Pontualmente, os utentes da farmácia solicitam medicamentos e/ou produtos que normalmente ou nesse momento não existem no *stock* da farmácia. Nestas situações, a funcionária que atende esse utente, procede à execução via telefone de uma encomenda manual com os armazenistas. De acordo com a disponibilidade desse medicamento e/ou produto em armazém, a encomenda é entregue aquando da entrega da encomenda diária seguinte.

Este tipo de procedimento também é realizado para a encomenda de medicamentos “rateados” - medicamentos dispendiosos e com grande rotação, que os armazenistas não disponibilizam facilmente às farmácias e são frequentemente alvo de exportação. Este tipo de medicamentos só é enviado a farmácias nível A (que tem bons níveis de cumprimento de pagamentos) quando encomendados via telefone.

## Receção e Conferência de Encomendas

Tal como referido anteriormente, na Farmácia Bem Saúde, a receção e conferência de encomendas é da responsabilidade das técnicas. Esta atividade é realizada no Armazém e foi a primeira tarefa que executei no âmbito do meu estágio.

No momento da receção das encomendas, é necessário assinar a guia de transporte do transportador, confirmando a quantidade de contentores ou embalagens entregues. Simultaneamente, o transportador procede à entrega das faturas.

Relativamente à conferência de encomendas, deve proceder-se em primeiro lugar, à conferência de medicamentos termolábeis, que estão acondicionados em contentores próprios, com acumuladores de frio e estão devidamente identificados. Após registo, na fatura, das quantidades recebidas, preço unitário e prazo de validade, efetua-se o seu armazenamento no frigorífico. O registo informático da receção destes produtos realiza-se posteriormente, aquando do registo de receção dos restantes medicamentos e produtos rececionados.

Durante a conferência de encomendas verifica-se a conformidade entre o que é rececionado e o que está exposto na respetiva fatura, quer em relação às quantidades enviadas e aos preços unitários (preço de venda ao público (PVP)). Além disso, também se efetua a conferência qualitativa dos medicamentos e outros produtos, verificando-se a existência de conformidade em termos dos prazos de validade e estado de conservação.

O Sifarma2000 é o *software* informático utilizado na Farmácia Bem Saúde. Entre outros, possui um item próprio que permite o registo informático da entrada de medicamentos e outros produtos. A receção de encomendas no Sifarma2000 é executada da seguinte forma:

1. Selecionar a encomenda, no caso das diárias que estão identificadas pelo nº de encomenda e armazenista ou Criar encomenda, no caso das encomendas diretas e manuais, seguida da seleção da encomenda;
2. Inserir o nº da fatura e o valor total da encomenda;
3. Efetuar a leitura ótica do código do medicamento ou produto;
4. Inserir quantidades rececionadas, incluindo bónus, caso existam;
5. Inserir prazo de validade, caso seja mais curto do que o existente ou no caso do medicamento ou produto não existir em *stock*;
6. Inserir preço de venda à farmácia (PVF), indicando a percentagem de desconto, caso exista;
7. Inserir o PVP. No caso dos medicamentos de venda livre (OTC) e outros produtos, o PVP é calculado de acordo com as margens legais para marcação de preços. O PVP de OTC e produtos com IVA a 6%, 23% e nutrição infantil corresponde, respetivamente, à multiplicação do PVF pelos fatores 1,37; 1,55 ou 1,23;

8. Os procedimentos descritos nas alíneas 3 a 7 repetem-se para todos os medicamentos e outros produtos de cada encomenda;
9. Após a introdução de todos os medicamentos e produtos da encomenda, confirma-se a quantidade total (em nº de embalagens e nº de produtos) e o valor da encomenda registados informaticamente com o exposto na fatura;
10. Confirma-se informaticamente a receção da encomenda. A partir desse momento, os medicamentos e produtos rececionados passam a fazer parte do *stock* informático da farmácia;
11. Retiram-se da lista de faltas os medicamentos rececionados e envia-se ao INFARMED, caso exista, a lista de medicamentos em falta (medicamentos que foram encomendados, mas não foram enviados pelo armazenista).

Em seguida é efetuada a rotulagem manual para marcação de preços dos OTC e outros produtos. Para tal, é importante que o rótulo não cubra a DCI (denominação comum internacional) e dose dos OTC, prazo de validade, nº de lote, composição, modo de aplicação e modo de conservação. Depois disso, realiza-se o armazenamento dos medicamentos e produtos, seguindo as regras de rotação de *stocks First Expire, First Out (FEFO)* e *First In, First Out (FIFO)*.

A fatura compreende o original e o duplicado, sendo que o primeiro é guardado para posterior processamento pela contabilidade. No caso dos medicamentos sujeitos a controlo especial, tanto o original da requisição é arquivado, sendo o duplicado rubricado e carimbado pela diretora técnica e enviado ao respetivo fornecedor. Além da conferência e receção informática pela técnica, também é efetuada a conferência pela diretora técnica ou farmacêutica adjunta, que rubricam a requisição e procedem ao seu armazenamento em local próprio, fechado e separado dos restantes medicamentos.

### **Devoluções e Reclamações**

Por vezes, ocorrem situações em que se verifica a existência de inconformidades nos medicamentos e outros produtos rececionados que requerem que seja efetuado o contacto com o respetivo armazenista no sentido de proceder a uma reclamação e/ou devolução.

Durante o período em que desempenhei as tarefas de receção e conferência de encomendas, assisti a situações que exigiram estes procedimentos. Foram alvo de reclamações situações em que se verificou o não envio de medicamentos encomendados com indicação de envio e faturação na respetiva fatura, envio de medicamentos com preços errados (PVF e PVP desatualizados ou PVP indicado na embalagem diferente do especificado na fatura) e também a receção de medicamentos danificados.

Quando se verificam inconformidades no momento da receção de encomendas, estas devem ser comunicadas à diretora técnica e em seguida deve fazer-se a reclamação, via telefone, ao

armazenista, identificando a farmácia, o armazém, nº de fatura, código do(s) produto(s), lote(s) e prazo(s) de validade, expor a inconformidade verificada e a resolução pretendida.

No caso de existirem medicamentos em falta na encomenda ou faturação errónea dos medicamentos (PVF e PVP desatualizados) a resolução pode ser o pedido de nota de crédito no valor dos medicamentos em falta ou da diferença entre o PVF praticado e o correto ou então o envio dos medicamentos em falta. No caso de medicamentos danificados, a resolução consiste na sua devolução ao armazenista, o qual deve proceder ao envio do nº de unidades de medicamento devolvido ou efetuar uma nota de crédito no seu valor à farmácia.

Todas as reclamações efetuadas são registadas na(s) página(s) do duplicado da fatura onde está(ão) indicado(s) o(s) medicamento(s) nos quais foram identificadas inconformidades e são arquivadas na Pasta dos Erros, até à sua resolução.

Quando a resolução da inconformidade inclui devoluções ao armazenista, a diretora técnica elabora no Sifarma2000 uma Nota de Devolução, onde identifica o nº de fatura, produto em causa, armazenista e motivo da devolução. A Nota de Devolução é depois impressa e a diretora técnica assina e carimba a mesma e esta é introduzida, em conjunto com o produto a devolver, num contentor do armazenista, que procede à sua recolha.

Outra situação na qual se realizam devoluções insere-se no âmbito do controlo dos prazos de validade dos medicamentos e outros produtos existentes na farmácia.

Mensalmente, a diretora técnica imprime a partir do Sifarma2000 a lista dos produtos cujo prazo de validade irá expirar nos 90 dias seguintes. Através da consulta dessa lista, uma farmacêutica designada a essa tarefa verifica os produtos enumerados na lista, confirmando os respetivos *stocks* e prazos de validade.

Os produtos que verifique que têm prazo de validade inferior a 90 dias são separados dos restantes e a diretora técnica elabora uma Nota de Devolução aos respetivos fornecedores, seguindo os procedimentos já referidos. No caso de outros produtos não medicamentosos que seja previsível a sua comercialização até 30 dias antes de atingir o seu prazo de validade, estes são mantidos na farmácia durante esse período.

Caso os produtos tenham prazos de validade distintos dos indicados na lista, o prazo de validade real é registado e, posteriormente, a diretora técnica procede à sua correção no Sifarma2000.

## **Armazenamento**

No espaço da farmácia existem diversos equipamentos destinados ao armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde.

Na zona de atendimento ao público, existem expositores que têm dupla função, a de expor os produtos de saúde existentes na farmácia aos seus utentes e a de permitir o seu armazenamento. Nesta área existem expositores fixos para os produtos de dermocosmética e higiene corporal, artigos de puericultura, produtos dietéticos infantis, dispositivos médicos, organizados por marcas e dentro destas, pelas diferentes gamas. Além disso, existem expositores para exibição de produtos que variam de acordo com as necessidades associadas a cada altura do ano e com os produtos que a farmácia quer trabalhar.

Também os balcões de atendimento possuem gavetas para o armazenamento de medicamentos. As gavetas existentes em cada balcão estão organizadas de igual forma (por ordem alfabética do nome comercial do medicamento, nas primeiras gavetas comprimidos e cápsulas, na última suspensões orais, saquetas de pó e ampolas) e contêm os mesmos medicamentos armazenados, estando afixada a lista de Medicamentos do Balcão.

Entre a zona de atendimento ao público e o armazém existem gavetas próprias para o armazenamento de medicamentos e outros produtos. Em termos de organização verifica-se a separação de medicamentos de acordo com a forma farmacêutica, indicação terapêutica, medicamentos de marca e medicamentos genéricos, havendo gavetas próprias para: antitússicos; expetorantes; formas sólidas orais e sistemas transdérmicos; pomadas oftálmicas; colírios; medicamentos sujeitos a controlo especial (psicotrópicos e estupefacientes); “viagras”; testes de gravidez; artigos do protocolo da diabetes (tiras-teste para determinação de glicémia, cetonémia e cetonúria e as agulhas, seringas e lancetas)(6,7); líquidos cutâneos; pós (matérias-primas); supositórios; soluções orais, gotas auriculares e nasais, pós para inalação; saquetas de pós para solução oral ou de granulados; injetáveis; ampolas bebíveis; formas farmacêuticas semi-sólidas; suspensões orais e pós para suspensões orais; vitaminas infantis.

Relativamente ao armazenamento de formas sólidas orais, os medicamentos de marca estão armazenados em gavetas distintas dos medicamentos genéricos, sendo que os primeiros são armazenados por ordem alfabética do nome comercial e os últimos por ordem alfabética da DCI.

No armazém existem também prateleiras destinadas ao armazenamento dos excedentes do que é armazenado nas áreas já referidas e também de dispositivos médicos diversos (compressas, canadianas, luvas de exame, sacos de recolha de urina, fraldas para incontinência, meias de compressão, entre outros), produtos dietéticos para alimentação especial (suplementos hipercalóricos, hiperproteicos, hipercalóricos e hiperproteicos, suplementos para diabéticos), medicamentos e produtos de uso veterinário, produtos de fitoterapia e suplementos alimentares, soros fisiológicos, desinfetantes, produtos para cessação tabágica, produtos de higiene íntima, entre outros.

Por forma a garantir as condições de conservação adequadas dos medicamentos e outros produtos, as áreas destinadas ao seu armazenamento estão dotadas de equipamentos próprios para a medição e registo da temperatura e humidade relativos. Os valores recomendáveis destes parâmetros correspondem a temperatura inferior a 25°C, no caso dos medicamentos termolábeis entre 2 a 8°C, e humidade relativa inferior a 60%.

## **Dispensa de Medicamentos e Outros Produtos**

### **Dispensa de Medicamentos com Prescrição Médica**

Para que os medicamentos prescritos numa receita médica possam ser cedidos ao utente, é necessário, em primeiro lugar, verificar se esta é válida. Para que uma receita materializada por via eletrónica seja considerada válida, deve apresentar os seguintes elementos:

- a) “Número da receita” (8);
- b) “Local de prescrição” (8);
- c) “Identificação do médico prescriptor” (nome; especialidade, se aplicável; contato telefónico e número da cédula profissional) (8,9);
- d) Dados do doente (nome e número de utente do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou de beneficiário de subsistema) (10);
- e) “Entidade financeira responsável” (8);
- f) “Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos” (8);
  - «R» quando a prescrição se destina a um pensionista (8);
  - «O» “Sempre que a prescrição se destine a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função de patologia (...) sendo ainda obrigatória, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime” (8);
- g) “Denominação comum internacional da substância ativa” (8);
- h) “Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens” (8);
- i) “Se aplicável, designação comercial do medicamento”(8);
- j) Se e consoante aplicável, as justificações técnicas do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito(8):
  - «Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º» na prescrição de medicamentos com margem terapêutica estreita (9,10);
  - «Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia» quando o prescriptor suspeita da ocorrência de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas de diferente designação comercial, estando esta suspeita já notificada no INFARMED (8-10);
  - «Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias» (9,10);

- k) “Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos” (8);
- l) “Data de prescrição” (8);
  - A receita normal é válida durante 30 dias a seguir à sua emissão (8,10);
  - A receita renovável pode conter até 3 vias, identificadas com a indicação «1.<sup>a</sup> via», «2.<sup>a</sup> via» e «3.<sup>a</sup> via», tendo cada via validade de 6 meses a partir da data de emissão (8,10).
- m) “Assinatura do prescriptor” (8).

Para que uma receita manual seja válida deve conter além dos elementos indicados nas alíneas d) a k) relativos à prescrição eletrónica, os a seguir referidos:

- a) “Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição” (8);
- b) “Vinheta identificativa do médico prescriptor” (8);
- c) “Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor” (8);
- d) Identificação da exceção que justifica a prescrição manual:
  - “Falência do sistema informático” (8);
  - “Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional” (8);
  - “Prescrição ao domicílio” (8);
  - “Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês” (8);
- e) “Data de prescrição” (8)
  - Só permitida uma via da receita manual e esta é válida no período de 30 dias a seguir à sua emissão (8,10).

Quando os medicamentos prescritos pertencem a um grupo homogéneo, o farmacêutico deve informar o utente que tem direito de escolha de entre os medicamentos que cumprem a prescrição médica. O direito de escolha não pode ser exercido quando o prescriptor aplica a «Exceção a)» ou «Exceção b)» ou quando são prescritos medicamentos para os quais não existe genérico. Nestas situações, o farmacêutico só pode ceder o medicamento que consta na receita. Quando o prescriptor aplicação a «Exceção c)» o doente pode exercer o seu direito de escolha, estando limitado a medicamentos com preço inferior ao do medicamento prescrito (8,10).

No momento da dispensa, o farmacêutico deve fornecer e/ou confirmar informações acerca indicação terapêutica, duração do tratamento, posologia e modo de administração dos medicamentos, assim como possíveis efeitos adversos, interações ou contraindicações e condições de armazenamento. Alguma da informação cedida oralmente, pode ser escrita nas próprias embalagens, por forma a facilitar e evitar erros nas tomas, promovendo o uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos (1).

## **Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes**

A dispensa de medicamentos que contêm uma substância estupefaciente ou psicotrópica, presentes nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro, só pode ser efetuada pelo farmacêutico ou outro profissional que o substitua, mediante a apresentação de prescrição médica especial, sendo que nesta não pode estar prescrito outro tipo de medicamentos (8,10-12).

No ato da dispensa de uma receita especial, o farmacêutico deve verificar a identidade do aquirente, através do bilhete de identidade, carta de condução, cartão de cidadão ou, no caso de estrangeiros, do passaporte, podendo ser aceites outros documentos que tenham a fotografia do titular (8,10,12).

O Sifarma2000 permite o Registo de Psicotrópicos, onde o farmacêutico deve indicar: o n.º e data da receita; nome do médico prescriptor; nome e morada do doente; nome, morada, idade, número e data do documento de identificação do aquirente. Aquando da impressão da fatura, é impresso também o Comprovativo de Saídas de Psicotrópicos que contém os dados mencionados no Registo de Psicotrópicos (5).

Em seguida, fotocopia-se a receita, sendo anexa à cópia o Comprovativo de Saídas dos Psicotrópicos para posterior arquivamento (8,11). Constituí um procedimento interno da Farmácia Bem Saúde, efetuar a verificação de *stocks* após a dispensa de um estupefaciente ou psicotrópico, para tal é registado o *stock* informático e o *stock* real do medicamento cedido numa folha que se anexa à cópia da prescrição. Tanto a prescrição original como a cópia são preservadas em local próprio, distinto daquele onde são conservadas as restantes prescrições.

No âmbito do controlo do circuito dos estupefacientes e psicotrópicos, as farmácias devem manter em arquivo o duplicado das receitas, ordenados por data de cedência, por um período de 3 anos e enviar para o INFARMED (8,11):

- As respetivas prescrições médicas até o 8º dia do mês seguinte ao da cedência (8);
- O Balanço (relação entre a quantidade de medicamentos adquiridos e cedidos pela farmácia), com periodicidade trimestral (11,12).

## **Dispensa de Produtos ao abrigo de Protocolo**

Atualmente, no âmbito do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes Mellitus, encontra-se em vigor a Portaria n.º 364/2010, de 23 de Junho que define o regime de preços e participações dos para os reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e as agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com Diabetes *Mellitus* (6).

Mediante a apresentação de receita de produtos para o autocontrolo da diabetes *mellitus*, podem ser adquiridos materiais de autovigilância e autoinjecção com a comparticipação definida na Portaria n.º 364/2010 (7). Para que esta seja aplicada, no momento do registo na Venda com Comparticipação no Sifarma2000, define-se “DS: S.N.S.-Diabetes” como Plano de comparticipação.

### **Registo dos Medicamentos Dispensados**

No componente Atendimento do Sifarma2000, a opção Com Comparticipação permite o registo da dispensa de medicamentos mediante receita médica. Para efeitos de comparticipação após registos dos medicamentos referentes a uma prescrição deve, na opção Planos, ser introduzido o código correspondente à entidade financeira responsável pela comparticipação.

No caso de receitas de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia de oficina (por exemplo, para doença de Alzheimer ou doença inflamatória intestinal), após introdução do código do plano de comparticipação, deve ser selecionado o despacho que estabelece o regime especial de comparticipação desses medicamentos.

Deve depois ser registado o nº da receita, código do local de prescrição e código do prescritor e, em seguida, são impressos no verso da prescrição os seguintes elementos:

- a) “Identificação da farmácia”;
- b) “Assinatura do farmacêutico”;
- c) “Data da dispensa dos medicamentos na farmácia”;
- d) “Preço total de cada medicamento dispensado, valor total da receita, encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado em valor por medicamento e respetivo total, número de registo dos medicamentos dispensados em caracteres e código de barras”;
- e) “Espaço dedicado à declaração pelo utente da dispensa dos medicamentos, onde conste a frase: «Declaro que me foram dispensadas as nn,nn embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização»;
- f) “Espaço dedicado à declaração pelo utente em relação ao não exercício do direito de opção: «Declaro que não exerci direito de opção»”;
- g) “Espaço dedicado à declaração pelo utente do seu direito de opção: «Declaro que exerci o direito de opção para medicamento com preço superior ao 5.º mais barato»”;
- h) “Espaço dedicado à declaração pelo utente do seu direito de opção no caso de prescrição com justificação técnica destinada a assegurar continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias: «Declaro que exerci direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias»”;

- i) “No verso da receita a farmácia deverá apor ainda o respetivo carimbo de identificação” (13).

### **Pendentes**

Por vezes, podem não existir em *stock* todos os medicamentos necessários para aviar uma prescrição médica. Nestas circunstâncias, o utente apenas pode levar os medicamentos para os quais a farmácia tem *stock* naquele momento e pode optar por uma das seguintes situações:

- Apenas os medicamentos cedidos são faturados:

Estes ficam registados no Sifarma2000 como Venda Suspensa. O talão é impresso em duplicado, sendo uma cópia entregue ao utente e outra fica na farmácia junto com a prescrição que é arquivada temporariamente numa pasta própria. Mais tarde, quando o doente regressa à farmácia, a prescrição é retirada da pasta e no Sifarma2000 faz-se “Chamar Venda Suspensa”, selecionam-se os medicamentos que o utente levou anteriormente e registam-se e cedem-se os medicamentos em falta.

- Todos os medicamentos prescritos são faturados:

Estes ficam registados no Sifarma2000 como Venda com Comparticipação. A fatura é impressa em duplicado, sendo uma cópia entregue ao utente e outra fica na farmácia, com indicação de qual o medicamento em falta. Na Farmácia Bem Saúde, uma farmacêutica tem como função a resolução dos Pendentes. Para tal, quando os medicamentos que ficaram por entregar aos utentes existirem em *stock* são reservados em local próprio e é efetuado o registo desta ação numa folha onde são identificados os produtos e o utente. Quando este retorna à farmácia, esta folha é consultada, o medicamento entregue e realiza-se o registo da cedência, indicando a data da entrega e rubrica de quem entregou. Outra opção de resolução dos pendentes, consiste, sempre que solicitado pelos utentes, no envio da medicação em falta pelo correio.

### **Dispensa de Medicamentos em Regime de Automedicação e de Outros Produtos**

Além de estarem legalmente autorizadas a dispensar medicamentos de uso humano, mediante apresentação de receita médica ou em regime de automedicação, as farmácias podem ainda ceder medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto (4).

A automedicação é definida no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que

se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (14).

A dispensa de medicamentos em automedicação deve apenas ocorrer após conversa prévia com o utente, na qual se avalia a necessidade de intervenção farmacológica. Dependendo da situação, o farmacêutico pode, entre outras, questionar o utente acerca de:

- Para quem é a medicação/intervenção pretendida (por exemplo, adulto ou criança);
- Quais os sinais e sintomas. Qual a sua evolução (se ocorreram alterações) e intensidade;
- Quando teve início e a duração. Se é a 1ª vez que ocorre;
- Se já tomou alguma medida;
- Se toma medicação regular para alguma patologia. Se sim, qual a medicação e/ou qual a patologia.

Tendo em conta as informações referidas pelo utente, o farmacêutico determina se a situação em causa pode ser resolvida através de medidas não farmacológicas ou se são necessárias medidas farmacológicas e, para o último caso, se pode proceder ao aconselhamento, indicando medicamentos não sujeitos a receita médica, ou se tem de efetuar referenciação médica do utente.

No caso do aconselhamento farmacêutico, deve igualmente fornecer-se informações ao utente sobre a posologia, modo de administração e duração do tratamento, alertar para eventuais efeitos adversos e informar quais as condições adequadas de armazenamento.

O tipo de questionário e de aconselhamento mencionados para situações de automedicação pode, com os devidos ajustes, aplicar-se a outros produtos disponíveis na farmácia.

O registo da dispensa de medicamentos em regime de automedicação e de outros produtos é efetuado na opção Sem Participação do componente Atendimentos do Sifarma2000.

### **Reencaminhamento de medicamentos fora de uso**

Existe em permanência na farmácia um contentor da VALORMED para a recolha de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Quando o contentor atinge a sua capacidade máxima são preenchidas os dados das linhas 2 e 3 da tabela seguinte e é colocado um novo contentor vazio à disposição.

No momento da entrega de encomendas, os armazenistas procedem à recolha do contentor cheio para encaminhar para a VALORMED, preenchendo antes disso os dados da linha 4 da tabela seguinte. A ficha de contentor existe em duplicado, que fica para a farmácia, sendo o original entregue ao armazenista que recolhe o contentor.

Tabela 2.1 - Ficha de Contentor VALORMED.

| Ficha de contentor |                        |                                     |
|--------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Nome da farmácia   |                        |                                     |
| Nº da farmácia     | Peso do contentor (kg) | Rubrica do responsável pela selagem |
| Armazenista nº     | Data de recolha        | Rubrica do responsável pela recolha |
| Observações        |                        |                                     |

## Serviços Farmacêuticos

A Farmácia Bem Saúde dispõe também aos seus utentes serviços farmacêuticos, que incluem:

- A determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (determinação do colesterol total, triglicéridos, glicémia capilar, tensão arterial e medição do peso e altura corporal);
- A administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação;
- Distribuição domiciliária de medicamentos (2).

Os primeiros tipos de serviços referidos (com exceção da medição do peso e altura corporal que são efetuados num equipamento próprio para o efeito existente na zona de atendimento ao público) são realizados no gabinete de atendimento personalizado, onde se verificam as condições de privacidade necessárias.

Nesse espaço, decorrem também periodicamente consultas de podologia, de audiologia e de aconselhamento dermocosmético, sendo estes serviços que a farmácia disponibiliza em colaboração com outros profissionais e outras entidades.

### Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Nos seguintes tópicos, estão descritos os procedimentos necessários para a medição da tensão arterial, determinação da glicemia capilar e do colesterol total, a efetuar após colocar as luvas, reunir o material necessário e verificar que este está a funcionar (15,16). No decurso do estágio, por diversas vezes, pude executar estas determinações, cumprindo esses mesmos procedimentos.

#### Medição da tensão arterial

1. Solicitar ao utente que se sente numa posição relaxada com as costas apoiadas;
2. Questionar o utente se fumou ou tomou café nos 30 minutos anteriores;
3. Aguardar 5 minutos antes de efetuar a medição;
4. Pedir ao utente para expor o braço, apoiando-o ao nível do coração;
5. Confirmar que não existe roupa a apertar o braço ou que impossibilite a correta colocação da braçadeira;

6. Colocar a braçadeira sobre a artéria braquial de modo que a parte inferior fique cerca de 2,5cm acima da prega do cotovelo;
7. Pedir ao utente para não se mover ou falar durante a medição;
8. Ligar o esfigmomanómetro automático e permitir que efetue a medição;
9. Aguardar 1 minuto e repetir a medição;
10. Retirar a braçadeira (15).

#### **Determinação da glicémia capilar**

1. Efetuar a desinfeção da extremidade de um dedo, na mão não dominante, com álcool a 70°;
2. Inserir a tira-teste para ligar o glucómetro. Ao iniciar uma embalagem de tiras efetuar calibração com a introdução da tira de código e só depois inserir a tira-teste;
3. Armar porta lancetas e fazer uma punção na parte lateral da extremidade do dedo;
4. Obter uma gota de sangue. Se necessário, apertar cuidadosamente o dedo;
5. Aplicar amostra de sangue na tira-teste;
6. Limpar o dedo com compressa seca;
7. Aguardar que o glucómetro faça a leitura (16,17).

#### **Determinação do colesterol total**

1. Efetuar a desinfeção da extremidade de um dedo, na mão não dominante, com álcool a 70°;
2. Ligar o aparelho e inserir a tira-teste. Ao iniciar uma embalagem de tiras efetuar calibração com a introdução da tira de código e só depois inserir a tira-teste;
3. Armar porta lancetas e fazer uma punção na parte lateral da extremidade do dedo;
4. Obter amostra de sangue em quantidade suficiente para preencher o campo de aplicação da tira-teste. Se necessário, apertar cuidadosamente o dedo;
5. Aplicar amostra de sangue na tira-teste;
6. Limpar o dedo com compressa seca;
7. Aguardar que o aparelho faça a leitura (18).

No final de cada determinação:

1. Informar o utente acerca dos valores obtidos;
2. Facultar orientações e esclarecer dúvidas;
3. Registrar os valores obtidos;
4. Descartar o material utilizado (16).

#### **Distribuição domiciliária de medicamentos**

Outro serviço que a Farmácia Bem Saúde tem disponível é a distribuição domiciliária de medicamentos. Uma componente importante deste serviço consiste na entrega de

medicamentos nos postos médicos de aldeias, que é realizado, em semanas alternadas, pela diretora técnica e pela farmacêutica adjunta.

As aldeias que solicitam este serviço, dispõem de postos médicos, nos quais regularmente (com periodicidade semanal, quinzenal ou mensal) médicos efetuam consultas aos seus habitantes. No regresso ao centro de saúde, o médico emite as prescrições eletrónicas dos utentes da aldeia em que faz consulta. Quando tem disponíveis todas as prescrições, comunica com a farmácia para efetuar a sua recolha.

Na farmácia, é preparada a medicação prescrita para cada utente, sendo adicionada a cada embalagem dos medicamentos um rótulo com informações sobre a respetiva posologia. Num dia e horário definidos, por norma, no próprio dia ou no dia a seguir à consulta, a medicação é entregue no posto médico da aldeia.

No momento da dispensa da medicação, a farmacêutica:

- Confirma os medicamentos prescritos;
- Explica ou relembra a posologia e indicação terapêutica dos medicamentos cedidos e dá informações sobre a sua administração e condições de armazenamento.

## **Preparação de Medicamentos**

O laboratório é a área da farmácia na qual estão reunidos os equipamentos, materiais e condições necessárias à preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de qualidade dos medicamentos manipulados.

Além da bancada de trabalho, encontra-se a pedra para preparação de pomadas, balança analítica, banho de água termostaticado, agitador mecânico e material de laboratório diverso, de acordo com a Lista de Equipamento Mínimo de Existência Obrigatória para as Operações de Preparação, Acondicionamento e Controlo de Medicamentos Manipulados definida na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro.

Nos armários existentes no laboratório, estão armazenados, separadamente, materiais de trabalho, materiais de acondicionamento, matérias-primas e documentação. Fazem parte do arquivo do laboratório:

- Boletins de análise e fichas de segurança das matérias-primas;
- Registos dos controlos e calibrações anuais dos aparelhos de medida;
- Arquivo das fichas de preparação de medicamentos manipulados, contendo em anexo as cópia das respetivas prescrições médicas e rótulos;
- Livro de Preparações da Farmácia.

Como documentação de apoio, possuí o Formulário Galénico Português e existem ainda Procedimentos Gerais de Preparação, Técnica de Lavagem das Mãos e Normas Básicas de Higiene definidos pela diretora técnica e afixados em local visível do laboratório.

Atualmente, devido à redução da prescrição de medicamentos manipulados motivada pela existência de inúmeras especialidades farmacêuticas e outros produtos para as indicações desejadas, a prática da manipulação de medicamentos não ocorre com frequência regular.

Durante o estágio, pude observar a reconstituição de uma suspensão oral e preparar, por espatulação, uma pomada de ácido salicílico e propionato de clobetasol.

Na reconstituição de suspensões orais devem ser seguidos os seguintes procedimentos:

1. Bater várias vezes o frasco fechado para desprender o pó;
2. Retirar a tampa e adicionar uma porção de água destilada;
3. Voltar a fechar o frasco e agitar bem até homogeneização da mistura;
4. Retirar a tampa e perfazer volume, adicionando água destilada até ao nível da marca indicada no frasco;
5. Fechar o frasco e agitar novamente.

A preparação da pomada por mim realizada, constitui um ato de exceção na preparação de medicamentos manipulados, uma vez que resultou do descondicionamento de especialidades farmacêuticas (Dermovate 0,5mg/g pomada), apenas possível devido à inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual dosagem e na forma farmacêutica pretendida e dado que o manipulado se destinava à aplicação cutânea (19).

Após a farmacêutica adjunta verificar e assegurar as características de segurança do medicamento no que diz respeito às doses das substâncias ativas e existência de interações e incompatibilidades, seguindo as Boas Práticas na Preparação de Medicamentos Manipulados, a técnica de preparação utilizada foi a seguinte:

1. Limpar a placa de espatulação e as espátulas com álcool a 70°;
2. Pesar o ácido salicílico (3g);
3. Incorporar o ácido salicílico, aos poucos, por espatulação, na Dermovate 0,5mg/g pomada;
4. Espatular até obtenção de uma pomada com aspeto homogéneo;
5. Acondicionar da preparação num recipiente opaco;
6. Lavar a placa de espatulação e espátulas utilizadas (20).

No controlo de qualidade do produto final, efetuado pela farmacêutica adjunta, verificou-se que este apresentava conformidade relativamente aos caracteres organoléticos (cor: pomada branca; odor: pomada inodora; aspeto: pomada com aspeto homogéneo). Posteriormente,

realizou-se o preenchimento da Ficha de Preparação e do rótulo do manipulado. Na Ficha de Preparação são discriminados:

- Composição qualitativa e quantitativa do medicamento e características das matérias-primas;
- Etapas de preparação, aparelhagem utilizada e embalagem de acondicionamento;
- Prazo de validade atribuído e condições de conservação;
- Informações presentes no rótulo;
- Ensaio de verificação;
- Identificação do doente e do prescriptor (20).

O rótulo, por sua vez, deve conter as seguintes informações:

- Identificação da farmácia e da diretora técnica;
- Nome do doente;
- Fórmula do medicamento e número de lote atribuído;
- Posologia, via de administração e instruções especiais de utilização;
- Prazo de validade e condições de conservação (21).

## **Processamento de Receituário e Faturação**

### **Verificação do Receituário**

Na Farmácia Bem Saúde, a verificação farmacêutica das receitas médicas é efetuada diariamente, de modo sequencial, por duas farmacêuticas designadas essa tarefa, verificando-se assim, uma dupla verificação de cada prescrição médica. Durante o meu estágio, antes de realizar o atendimento ao público, pude participar nesta “corrente”, por forma a tomar conhecimento das normas de prescrição e dispensa de medicamentos e dos requisitos legais para que as receitas possam ser aceites no Centro de Conferência de Faturas (CCF) para efeitos de faturação.

No processo de verificação do receituário é necessário confirmar a presença dos elementos obrigatórios das prescrições médicas, os da frente da responsabilidade do prescriptor (referidos no tópico Dispensa de Medicamentos com Prescrição Médica) e os do verso da responsabilidade da farmácia (mencionados no tópico Registo dos Medicamentos Dispensados) e verificar se os medicamentos cedidos correspondem aos prescritos pelo médico, isto é, verificar se as normas de prescrição e dispensa foram cumpridas.

### **Processamento de Receituário e Faturação**

Além dos elementos anteriormente mencionados, aquando da impressão dos elementos do verso, cada receita é identificada com o código do plano de participação, nº de receita

(R), nº de lote (L) e nº de seriação (S). Em cada mês, cada plano pode ter um número variável de lotes (de 1 a n), sendo que cada lote compreende um conjunto de 30 receitas.

No último dia do mês, à hora de fecho da farmácia, têm de ser fechados os lotes. Este procedimento permite que no início do mês seguinte as receitas aviadas façam parte de novos lotes (numerados de 1 a n). Além disso, é um procedimento necessário para o processamento do receituário e faturação.

Assim, à medida que vai sendo fechado cada lote de receitas, é emitido o respetivo Verbete de Identificação de Lote. Somente quando os lotes de todos os planos estão fechados é que é possível obter a Relação Resumo de Lotes e a Fatura. Todos estes documentos, Verbete de Identificação de Lote, Relação Resumo de Lotes e Fatura têm de ser enviados, em conjunto com as receitas médicas relativas a um dado mês, para o CCF até ao dia 10 do mês seguinte (22).

Para que seja efetuada a conferência e, sequente, faturação das prescrições, a documentação a enviar para o CCF deve obedecer a determinadas regras de organização e preenchimento (22).

As receitas médicas têm ser organizadas por lotes, por ordem crescente do número atribuído, que devem estar obrigatoriamente identificados pelo Verbete de Identificação de Lote. Neste documento está indicada a importância total respeitante a cada receita desse lote, discriminando a porção correspondente ao PVP, a porção paga pelo utente e porção a pagar pelo Estado para efeitos de comparticipação. De igual forma, os lotes das receitas devem ser ordenados por ordem crescente do número atribuído (22).

A Relação Resumo de Lotes é um documento semelhante ao Verbete de Identificação de Lote, que resume a importância total de cada lote, discriminando também a porção correspondente ao PVP, a porção paga pelos utentes e a porção a pagar pelo Estado (22). Além da identificação da farmácia (através do nome e código atribuído pelo INFARMED), indicação do mês e ano da respetiva fatura, os Verbete de Identificação de Lote e a Relação Resumo de Lotes devem ter o carimbo da farmácia.

A Fatura é um documento onde estão especificadas informações relativas à quantidade total em cada tipo de lote (plano de comparticipação), mais uma vez com distinção da porção correspondente ao PVP, a porção paga pelos utentes e a porção a pagar pelo Estado (22). Entre outros elementos de identificação da farmácia, deve conter o respetivo carimbo, assinatura da diretora técnica e data do último dia do mês.

A Fatura é emitida em triplicado, sendo que o original e uma cópia são enviadas para o CCF em anexo à restante documentação e outra é mantida na farmácia. A segunda via do original é enviada para o presidente da Associação Nacional de Farmácias (ANF).

No caso de receitas compartilhadas por outros organismos que não o SNS, as faturas são emitidas em quadruplicado, sendo que o original e 2 duplicados são enviados para a ANF e uma cópia é mantida na farmácia.

## Referências Bibliográficas

1. Santos HJ, Cunha IN da, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª ed. 2009.
2. Ministério da Justiça. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro. Diário da República. 2007.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Diário da República. 2007.
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012. Diário da República. 2012.
5. Glintt Farma. Manual de Utilização Sifarma2000. 2010.
6. Ministérios da Economia e da Saúde e do Emprego. Despacho n.º 4294-A/2013. Diário da República. 2013.
7. Ministérios da Economia da Inovação e do Desenvolvimento e da Saúde. Portaria n.º 364/2010, de 23 de Junho. Diário da República. 2010.
8. Ministério da Saúde. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio. Diário da República. 2012.
9. INFARMED, ACSS. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
10. INFARMED, ACSS. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014.
11. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República. 1993.
12. Ministério da Justiça. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Diário da República. 1994.
13. Ministério da Saúde. Despacho n.º 15700/2012. Diário da República. 2012.
14. Ministro da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Diário da República. 2007.
15. FCS-UBI. Protocolo LAAC: Medição da tensão arterial por métodos automáticos.
16. FCS-UBI. Protocolo LAAC: Glicémia Capilar.
17. LifeScan I. Manual do Utilizador: Sistema de controlo de glicose no sangue OneTouch® Vita®. 2013.

18. Roche Sistemas de Diagnósticos L. Accutrend Plus [Internet]. [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/produtos/equipamentos-de-diagnostico/products/near-patient-testing/accutrend-plus/>
19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º95/2004, de 22 de Abril. Diário da República. 2004.
20. Centro Tecnológico do Medicamento. Formulário Galénico Português. 2005.
21. Ministro da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República. 2004.
22. ACSS. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. 2013.



# Capítulo III - Identificação de estabilizadores de microRNA para desenvolvimento de formulação com aplicação na Doença de Alzheimer

## Introdução

### MicroRNA

O microRNA (miRNA ou miR) consiste numa classe de moléculas de ácido ribonucleico (RNA) não codificante, de cadeia simples e curta (1-3). Tem como função a regulação da expressão dos genes ao nível pós-transcrição, fazendo parte do mecanismo de interferência por RNA (RNAi) endógeno (4-6). Este trata-se de um mecanismo altamente conservado, responsável pelo silenciamento de RNA mensageiro (mRNA), presente em todas as células do organismo (3,6,7).

A biogénese do miRNA tem início quando a RNA polimerase II efetua a transcrição da respetiva sequência genómica, originando cópias primárias do miRNA, o pri-miRNA (2,3,8).

Em seguida, este sofre um processo de maturação que o vai converter em miRNA maduro. Este processo compreende duas etapas catalíticas, nas quais atuam diferentes RNases (2). No núcleo ocorre, inicialmente, a clivagem pela RNase nuclear, Droscha, originando o precursor do miRNA, o pré-miRNA, que possui estrutura *hairpin* de cadeia dupla (2,8). Este é então transportado para o citoplasma pela Exportina-5, onde é novamente clivado pela Dicer, a RNase citoplasmática, formando um intermediário de cadeia dupla, que contém a cadeia madura de miRNA e a cadeia complementar (3,8,9). Este intermediário entra no complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), que consiste num complexo proteico que promove a dissociação das duas cadeias, ao que se segue a retenção da cadeia madura do miRNA e a libertação e degradação da cadeia complementar (1,4,10). Além disso, o complexo RISC promove a interação do miRNA maduro com os mRNAs que contêm sequências complementares (1,10).

O grau de complementaridade entre as sequências de miRNA e mRNA é um fator determinante do mecanismo de regulação da expressão de genes (11). Assim, quando se verifica uma complementaridade total entre sequências, o miRNA desencadeia a degradação do mRNA. Quando a complementaridade é apenas parcial, o miRNA inibe a tradução do mRNA. (7,11).

Nos mamíferos, o principal mecanismo de ação do miRNA é a inibição da tradução (7,12). A complementaridade parcial do miRNA aos mRNAs alvo é uma característica vantajosa, na medida em que permite que um único miRNA possa inibir a expressão de múltiplos mRNAs (9).

## **Doença de Alzheimer e microRNA**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que resulta da disfunção e morte dos neurónios envolvidos na aprendizagem e memória (13-16).

O péptido  $\beta$ -amilóide (AB) é o principal componente patofisiológico da DA (13). A sua acumulação ao nível das células nervosas, resultante do aumento da produção e diminuição da clearance, desencadeia o início da doença e origina lesões cerebrais extracelulares características, as placas  $\beta$ -amilóides (14,17-19).

A  $\beta$ -secretase (BACE1) é uma das enzimas responsável pela síntese de péptido AB a partir da clivagem da proteína precursora  $\beta$ -amilóide ( $\beta$ -APP) (13,19,20). Nos doentes com DA, os níveis de expressão desta enzima estão aumentados, o que contribui para o aparecimento e progressão da doença (13,18,19). Sabe-se também que com a inibição da sua expressão não ocorre a produção de péptido AB (18). Assim, o controlo da atividade da BACE1 constitui um alvo terapêutico para o tratamento da DA (13).

No que diz respeito à expressão de miRNA, o cérebro humano caracteriza-se por um vasto perfil de miRNAs e em maiores níveis que outros órgãos (15). Sendo reguladores críticos da expressão de genes, têm a capacidade de afetar múltiplos processos biológicos podendo, por isso, contribuir para o aparecimento de diversas doenças (1,7).

Vários estudos apontam para a influência de miRNA, nomeadamente das alterações na atividade do miR29, na DA (21), nomeadamente:

- O estudo dos perfis de expressão de miRNAs realizado em modelos animais da DA demonstrou que a redução dos níveis de miR-29a está associada à DA (16,22,23).
- Após o isolamento de amostras de miRNA de diferentes componentes cerebrais, constatou-se que na matéria cinzenta, que tem maior densidade neuronal e é, por isso, na DA, onde predominam as lesões características, os níveis de expressão do miR29 são menores (24,25).
- A avaliação dos perfis de expressão cerebral de miRNA na DA, permitiu identificar o miR29 (miR-29a/b1) como um miRNA específico da DA (22,26). Nesse estudo, foi demonstrado, *in vitro*, que o miR29 regula a expressão da BACE1, suprimindo a sua atividade (26). Dado que se trata de uma das enzimas limitantes da síntese de péptido AB, estes resultados proporcionam evidências do impacto do miR29 no mecanismo da DA (16,26). A mesma relação inversamente proporcional entre a expressão do miR29 e a atividade da BACE1 foi demonstrada *in vivo*, tendo-se verificado a redução significativa do

miR e, conseqüentes, níveis anormalmente altos de BACE1 em doentes com DA (22,24,26).

- Outros autores confirmaram o envolvimento do miR29 na regulação da DA e identificaram alvos celulares distintos da BACE1, como enzimas cujo aumento de atividade tem como consequência o aumento na síntese de péptido AB ou reguladores pró-apoptóticos (27,28). Verificaram, de igual forma, a associação entre baixos níveis de miR29 com a sobreexpressão dos respetivos alvos celulares em estudo (27-29).

## Modalidades de Terapêutica com microRNA

Dado que os miRNA afetam múltiplos processos biológicos, estando a desregulação dos seus níveis de atividade associada ao aparecimento e progressão de diferentes doenças, existem dois tipos de estratégias terapêuticas que podem ser utilizadas (1):

- Antagonistas do miRNA - quando o aumento da atividade de um miRNA endógeno está associado à doença podem ser utilizadas sequências de oligonucleótidos complementares (oligonucleótidos *antisense*) de alta afinidade que se ligam irreversivelmente ao miRNA endógeno de interesse, prevenindo a interação com os mRNAs alvo, o que resulta na inibição da sua ação ou de uma família de miRNAs relacionados (1,10,30-34). Outra estratégia que pode ser utilizada neste âmbito é o uso de sequências complementares ao local de ligação do miRNA endógeno, impedindo o acesso deste ao mRNA alvo (33);
- Mimético do miRNA - quando a doença está associada à perda de função de determinado miRNA pode ser realizada uma “terapia de substituição de miRNA”, através da introdução de moléculas semelhantes aos percursores do miRNA normalmente expresso em células saudáveis, que mimetizam as funções deste, reduzindo assim a expressão de proteínas específicas associadas ao processo da doença e induzindo resposta terapêutica (1,4,10,31,32).

Tendo em consideração a forma como o miR29 regula a atividade da BACE1 e face ao exposto, conclui-se que a utilização do miR29 a nível terapêutico se insere numa estratégia de mimetização.

O potencial da aplicação do miR29 no tratamento da DA prende-se com o facto de que os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da DA têm apenas efeitos sintomáticos, proporcionando uma melhoria temporária da capacidade cognitiva dos doentes, tendo uma influência limitada no desencadear e progressão da doença (9,18,35). Uma vez que tem como alvo específico a síntese do péptido AB, o que permite contrariar o processo neurodegenerativo, o miR29 tem, em oposição aos fármacos atuais, o potencial de poder ser utilizado como fármaco modificador da DA, possibilitando a eventual a cura da doença (9,18,22,35).

## Vantagens e Limitações da Terapêutica com microRNA

Para a eventual aplicação terapêutica de miRNA devem considerar-se as respetivas vantagens e limitações associadas a esta família de biomoléculas (sintetizadas de forma geral nas tabelas 3.1 e 3.2, a seguir expostas).

Uma vez que a sequência de miRNA utilizada é semelhante à que ocorre naturalmente (nos miméticos de miRNA), prevê-se que tenha como alvo o mesmo conjunto de mRNAs, obtendo-se assim uma elevada especificidade no silenciamento do alvo biológico (1,10,12). Além disso, é esperado que o miRNA seja bem tolerado pelas células normais, uma vez que estas já o expressam, daí que as vias biológicas que regulam já estão ativadas (1).

Por outro lado, a presença generalizada de miRNA no organismo levanta preocupações quanto à possibilidade da ocorrência de supressão *off-target* e competição com miRNAs endógenos (12,31,36). No caso particular do miR29, no desenvolvimento de uma formulação farmacológica para aplicação na DA, deve ter-se em consideração, entre outros fatores, que o aumento da expressão no tecido vascular pode afetar a sua integridade estrutural contribuindo para o envelhecimento desse tecido (37). Ou seja, o perfil de expressão do miR29 nos diferentes tecidos/órgãos é variável, sendo que a diminuição que se verifica a nível cerebral contrasta com o aumento observado a nível vascular (37). Devido à sua ação nos processos biológicos, pode existir o risco de saturação dos mesmos e, conseqüente, interferência no normal funcionamento da célula pelos miRNA terapêuticos (12,31).

O facto de as sequências de miRNA serem completamente conservadas entre espécies ao longo da evolução, permite que a mesma molécula de miRNA desencadeie os mesmos mecanismos de regulação e, por isso, tenha os mesmos efeitos em diferentes espécies (4,38). Tal facto possibilita a utilização do miRNA nos estudos pré-clínicos, para avaliação da eficácia e segurança, e nos ensaios clínicos, com garantia da validade na comparação dos resultados obtidos (4).

Comparativamente a outras biomoléculas com aplicação terapêutica, nomeadamente ácido desoxirribonucleico (DNA) e proteínas, o miRNA apresenta características vantajosas para o desenvolvimento de fármacos (7,10,38). Em primeiro lugar são moléculas significativamente mais pequenas, o que facilita o desenho do vetor de entrega e faz com que sejam necessárias menores quantidades destes para a formulação final, o que se traduz em menores custos e menor toxicidade (4,7,10,38). Para além disso, ao contrário do que acontece com o DNA, que na célula tem de atravessar duas barreiras, as membranas celular e nuclear, para ser ativo o miRNA tem de alcançar o citoplasma celular, sendo apenas necessária a passagem através da membrana celular (7,10).

A aplicação terapêutica de miRNA ou moduladores da sua atividade está sujeita ao mesmo tipo de desafios *in vivo* que o uso terapêutico de outras classes de ácidos nucleicos (39). Um grande obstáculo ao sucesso terapêutico da aplicação de ácidos nucleicos é a sua baixa biodisponibilidade intracelular que resulta da combinação de diferentes fatores. Em primeiro lugar, as enzimas presentes nos fluidos biológicos contribuem para que as biomoléculas, principalmente na forma livre ou não modificada, sejam rapidamente degradadas após a sua administração (7). Quando atingem a superfície da célula-alvo, a carga negativa dos ácidos nucleicos dificulta a passagem através da membrana celular, sendo necessários transportadores que facilitem a captação celular (7,12). Uma pequena fração de biomoléculas pode ser internalizada na célula em vesículas endossomais, que no interior da célula se convertem em lisossomas e digerem o conteúdo internalizado (7). Por último, no caso particular do miR29 e outros miRNAs cujos alvos estão no cérebro, a travessia da barreira hematoencefálica (BHE) constitui também uma barreira fisiológica à sua eficácia (10,38).

A introdução de ácidos nucleicos exógenos nas células desencadeia a ativação do sistema imunitário, através da indução de citocinas pró-inflamatórias o que, por sua vez, pode originar reações inflamatórias locais ou sistémicas. A estimulação de respostas imunes é mais significativa quando os ácidos nucleicos possuem cadeia dupla e longa ou quando estão complexados a lípidos ou polímeros catiónicos (7,12).

Presentemente ainda não são concretamente conhecidos os tempos de semi-vida dos miméticos do miRNA *in vivo*, mas provavelmente a administração única não será suficiente para originar efeitos terapêuticos permanentes e, como tal, presume-se que seja necessária uma administração repetitiva (31).

Tabela 3.1 - Vantagens da terapêutica com miRNA e respetivos fundamentos.

| Vantagens   | Fundamentos   |
|---|---|
| Silenciamento específico  | Utilização de uma sequência de miRNA semelhante à que ocorre naturalmente |
| Boa tolerância pelas células normais                                |   |
| Utilização do miRNA nos estudos pré-clínicos e nos ensaios clínicos | Sequência de miRNA conhecida e conservada entre espécies                  |
| Desenvolvimento de vetor de entrega mais fácil e económico          | miRNA tem pequenas dimensões  |
| Não está sujeito à barreira nuclear                                 | A atividade é exercida no citoplasma celular                              |

Tabela 3.2 - Limitações da terapêutica com miRNA e respectivos fundamentos.

| Limitações                             | Fundamentos   |
|--|---|
| Supressão <i>off-target</i>            | Presença generalizada de miRNA no organismo   |
| Competição com miRNAs endógenos        |   |
| Baixa biodisponibilidade intracelular  | As biomoléculas livres ou não modificadas são rapidamente degradadas nos fluídos biológicos       |
|  | A carga negativa dos ácidos nucleicos dificulta a travessia da membrana celular                   |
|  | A digestão lisossomal dos ácidos nucleicos reduz a quantidade que atinge os alvos citoplasmáticos |
|  | Passagem da BHE   |
| Estimulação de respostas imunes inatas | Os ácidos nucleicos exógenos induzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias                  |
| Administração repetitiva               | Não são conhecidos os tempos de semi-vida <i>in vivo</i>  |

## Requisitos de Estabilidade dos Medicamentos Biotecnológicos

Nos últimos anos, tem-se verificado um grande investimento no estudo e desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos, assistindo-se, por isso, à descoberta de múltiplas vertentes de aplicação e uso deste tipo de medicamentos. Apesar disso, ao nível da regulamentação dos mesmos não se verifica o acompanhamento desta evolução, não estando ainda concretamente definidas as especificações que devem ser cumpridas para que os produtos em estudo possam ser utilizados ao nível da terapêutica. Esta falha é, inclusive, reconhecida na *guideline* da ICH Q5C, sobre estabilidade de produtos biotecnológicos (40).

Na regulamentação atual das principais agências que regulam o medicamento - Agência Europeia do Medicamento (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e ICH - são apenas sugeridos quais os parâmetros cuja determinação é recomendada para a demonstração de estabilidade dos produtos biotecnológicos e alguns ensaios que podem ser utilizados, deixando ao critério dos produtores a escolha destes, os quais devem ser devidamente descritos, justificados e fundamentados, com referência às respetivas condições em que são realizados e quais os critérios de aceitação considerados (40-42).

Assim, para efeitos de aprovação de produtos biotecnológicos, o produtor deve submeter um protocolo de estabilidade, onde propõe o perfil de estabilidade do fármaco e produto final, documenta toda a informação relativa aos ensaios efetuados, condições de armazenamento e prazos de validade (40,42). Como ainda não existem especificações definidas na regulamentação atual, os ensaios incluídos nos respetivos protocolos de estabilidade são específicos do produto e todas as informações discriminadas analisadas caso-a-caso (40).

Constata-se também a necessidade de atualização das *guidelines*, quando os ensaios propostos têm em conta as características e condições que afetam a estabilidade das proteínas e a própria definição de produtos biotecnológicos considera apenas este tipo de biomoléculas. Na *guideline* ICH Q5C pode ler-se que se aplica “a proteínas e polipéptidos bem caracterizados, aos seus derivados e produtos dos quais são componentes” (40).

Nas diferentes *guidelines* reconhece-se que “não existe um único ensaio ou parâmetro indicativo da estabilidade de um produto biotecnológico”, sendo necessária a determinação de múltiplos parâmetros para demonstrar a estabilidade do produto (40,42). Além disso, é referida a necessidade da realização de ensaios, não apenas no produto final, mas também ao longo do processo de produção (41,42).

Os ensaios a incluir no protocolo de estabilidade devem garantir que qualquer alteração nos parâmetros identidade, pureza e potência de produtos biotecnológicos é detetada. Além destes, devem também ser analisadas as características organoléticas e de esterilidade e interações com excipientes ou aditivos por forma a corroborar a estabilidade do produto final (40,42).

Na tabela seguinte estão sumariadas as recomendações da ICH e FDA quanto a ensaios e/ou princípios destes para determinar os parâmetros que permitem atestar a estabilidade de produtos biotecnológicos.

Tabela 3.3 - Recomendações para a demonstração da estabilidade de produtos biotecnológicos.

| Parâmetros                    | Ensaio/Princípio de determinação   | Entidade Reguladora |
|-------------------------------|--|---------------------|
| Identidade                    | Caraterização molecular através de métodos de análise físico-química, bioquímica e imunoquímica (40) | ICH                 |
|                               | Ensaio que permitam identificar o produto final e distingui-lo de outros (42)                        | FDA                 |
| Pureza                        | Determinação dos produtos de degradação (40)   | ICH                 |
|                               | Determinação de contaminantes residuais (42)   | FDA                 |
|                               | Ensaio de pirogenicidade/endoxinas (42)  |                     |
| Potência                      | Ensaio de atividade biológica (método quantitativo) (40)   | ICH                 |
|                               | Ensaio qualitativos biológicos (42)  | FDA                 |
| Características Organoléticas | Aparência visual (cor, opacidade, partículas visíveis) (40)  | ICH                 |
| Esterilidade                  | Teste de integridade da embalagem/tampa (40)   | ICH                 |
|                               | Testes microbiológicos para determinação de bactérias e fungos (42)                                  | FDA                 |

|                            |  |     |
|----------------------------|--|-----|
| Interações com excipientes | Monitorização, quando esta afeta a qualidade do produto (40) | ICH |
|----------------------------|--|-----|

## Vias de Administração de microRNA

Atualmente existem 3 vias possíveis para a administração de biomoléculas e entrega a nível cerebral: administração local, sistémica e intranasal.

A administração local consiste na injeção de agentes terapêuticos diretamente no local de ação, neste caso, o Sistema Nervoso Central (SNC). Esta via permite reduzir a exposição das biomoléculas à degradação pelas nucleases e, apesar de não se tratar de uma estratégia direcionada, confere especificidade na entrega, minimizando a captação por tecidos não alvo e aumentando a biodisponibilidade nos tecidos de interesse. A administração local é limitada a alguns grupos de doenças, onde se incluem as cerebrais. Apesar de eficiente, esta via tem as desvantagens de ser invasiva, pouco prática quando é necessária uma administração crónica e está associada ao perigo de causar dano no tecido cerebral, sendo por isso, preferida para entrega ocular ou ao nível da pele (39,43-47).

A administração sistémica trata-se de uma via conceptualmente mais simples e atrativa, em que o agente terapêutico é injetado diretamente na corrente sanguínea, através da qual atinge todos os tecidos irrigados do organismo. Esta via permite evitar os mecanismos de eliminação hepática de primeira passagem. Também devido ao facto de possibilitar a entrega em locais que de outra forma não são facilmente acessíveis, é a via de administração mais utilizada para a distribuição de biofármacos (39,43,47,48).

Para se obter sucesso terapêutico, o agente administrado deve, como já referido anteriormente, ser capaz de sobreviver à degradação pelas nucleases e à circulação sanguínea, atravessar a membrana celular e atingir o citoplasma das células alvo. A administração sistémica de biomoléculas não modificadas é limitada pela fraca biodistribuição, resultante de uma rápida *clearance* plasmática, ligação às proteínas séricas e existência da BHE e proporciona uma entrega mais eficiente aos tecidos hepático, renal, pulmonar e jejuno. É, por isso, muitas vezes, necessário o desenho adequado de um vetor para se conseguir uma entrega direcionada ao SNC (39,43,48,49).

A administração intranasal constitui também um método de entrega de fármacos ao SNC. Devido à existência de uma ligação direta entre o nariz e cérebro no epitélio nasal é possível ultrapassar, de uma forma não invasiva, a BHE - a principal barreira fisiológica à entrega de substâncias ao SNC. Assim, a administração intranasal de biofármacos constitui também um procedimento amigo do doente. Ao evitar a BHE, esta via de administração reduz a *clearance* sérica e metabolismo periférico, os efeitos sistémicos e permite conseguir-se uma entrega e início de ação terapêutica central rápida (44,45,48,50).

A BHE é uma barreira fisiológica crucial para a manutenção da homeostasia do SNC. Possui baixa permeabilidade, impedindo a entrada de substâncias por difusão passiva, e uma elevada expressão de transportadores de efluxo, que contribuem também para a travessia limitada de substâncias que, de acordo com o seu peso molecular e propriedades de lipofilicidade, entrariam no SNC. Devido a estas características a BHE restringe, não só, a entrada de substâncias potencialmente neurotóxicas como também de substâncias terapêuticas (45) .

A membrana epitelial nasal tem características vantajosas, nomeadamente o facto de ser altamente permeável, inclusive a pequenas moléculas hidrofílicas, e ter uma área de superfície relativamente grande. Por outro lado, a absorção através do epitélio nasal é restrita, podendo apenas ser administrados pequenos volumes (entre 25 a 200µL) e existem também limitações ao nível da reprodutibilidade devido ao facto de algumas quantidades de fármaco poderem atingir a circulação sistémica ou ser drenadas para os vasos linfáticos nasais, ocorrendo padrões de absorção e distribuição cerebral variáveis de substância para substância (45,48,50).

## **Estratégias de Estabilização de microRNA**

Uma vez que os ácidos nucleicos se degradam facilmente, o principal objetivo das formulações biofarmacêuticas é melhorar a estabilidade do biofármaco de forma a manter a sua eficácia durante o período de armazenamento e transporte, assegurando o prazo de validade pretendido (51,52).

O uso de ácidos nucleicos quimicamente modificados e/ou encapsulados em vetores constitui uma estratégia de proteção dos mesmos contra a degradação enzimática e lisossômica o que, por sua vez, resulta no aumento da sua biodisponibilidade intracelular. Estas estratégias podem também contribuir para a redução da toxicidade, ao evitar o reconhecimento da biomolécula terapêutica pelo sistema imunitário e os subseqüentes efeitos inflamatórios, aumentando a segurança da sua utilização (7).

Outra estratégia que permite aumentar a biodisponibilidade intracelular é o direcionamento ativo que é conseguido através da conjugação de cadeias de direcionamento ao vetor que favorecem o reconhecimento pelas células alvo, melhorando a captação celular e contribuindo também para a especificidade da entrega (7,43).

A encapsulação em vetores e conjugação podem também servir como auxiliares à entrega dos ácidos nucleicos, ao mascararem a sua carga negativa, facilitando a passagem através das membranas celulares hidrofóbicas (43).

## Modificações químicas

O miRNA, tal como outros ácidos nucleicos, é bastante suscetível à degradação pelas nucleases presentes nos fluidos biológicos. O que resulta numa semi-vida plasmática muito curta, quando administrados na forma não modificada (53-55).

Foram, por isso, estudadas modificações químicas específicas ao nível do esqueleto de oligonucleótidos de forma a melhorar a resistência do miRNA às nucleases endógenas. Estas modificações podem também melhorar outras características, como a afinidade à sequência alvo e reduzir a imunogenicidade, sem afetar a atividade do miRNA (7,39,43,46).

Devido ao facto de o miRNA partilhar muitas características com o pequeno RNA de interferência (siRNA), as propriedades químicas dos miméticos do miRNA ainda não foram extensivamente analisadas. Além disso, como os antagonistas do miRNA têm um maior tempo de estudo as modificações químicas a seguir apresentadas, foram aplicadas a este tipo de miRNAs (43).

Uma das modificações descritas é a utilização de oligonucleótido fosfotioato (PS), o qual resulta da substituição de um átomo de oxigénio não ligante por um átomo de enxofre no grupo fosfato. As modificações PS melhoram a estabilidade *in vivo*, ao conferirem uma maior resistência à degradação pelas nucleases, aumentando assim a semi-vida e atrasando a clearance plasmática comparativamente ao oligonucleótido não modificado. No entanto, o enxofre promove a ocorrência de ligações não específicas a proteínas séricas o que, por sua vez, pode dar origem a reações adversas. Outra limitação deste tipo de modificação química é a redução da afinidade da ligação ao alvo (7,39,43,53,55).

Podem também ser usados oligonucleótidos 2'-O-metil (2'-O-Me) ou 2'-O-metoxietil (2'-O-MOE). Estas são as modificações mais estudadas e estas permitem não só aumentar a estabilidade *in vivo* como contribuem também para a melhoria da eficácia, que são conseguidas com o aumento da resistência à degradação, aumento da afinidade de ligação ao alvo e redução dos efeitos não específicos. Há que ter em atenção que muitas modificações deste tipo podem reduzir a intensidade da atividade do oligonucleótido modificado (7,39,53,55).

Outra possibilidade é a aplicação de um ácido nucleico peptídico (PNA), no qual o esqueleto desoxirribose fosfato é substituído por ligações poliamida. São muito utilizados no estudo do mecanismo de ação do miRNA nas vias biológicas. Estas modificações conferem alta afinidade e especificidade sem desencadear toxicidade. Têm também grande estabilidade contra as nucleases séricas. Uma desvantagem do PNA é o facto de ser necessária a administração de altas doses para ser eficaz (7,43,53,55).

Uma alternativa para a modificação de oligonucleótidos de características similares às do PNA é o ácido nucleico bloqueado (LNA), cuja conformação é restringida pela adição de uma ponte metileno ao anel ribose. Tal como o PNA, tem elevada especificidade e afinidade ao alvo, sendo esta superior à conseguida com as modificações PS, 2'-O-Me e 2'-O-MOE, grande resistência à ação das nucleases séricas e baixa toxicidade. Para ser obter ação eficaz requer a administração de doses muito menores. Uma limitação comum a PNA e LNA é que a sua utilização é limitada a agentes antisense (antagonistas do miRNA) (7,39,53,55).

Outra opção viável são os derivados flúor, cujas modificações concedem melhor estabilidade plasmática, maior afinidade de ligação ao alvo e prolongam a acumulação intracelular. A combinação destes fatores tem como consequência uma melhoria ao nível da eficácia *in vivo* (7,39,53,55).

Um fator importante relativamente à modificação química dos miméticos do miRNA é que estas devem ser aplicadas em maior extensão à cadeia complementar. A cadeia madura deve sofrer poucas modificações de forma a preservar a especificidade ao mRNA alvo e garantir atividade máxima (39).

Das modificações apresentadas, algumas já foram aplicadas para estabilizar quimicamente moléculas de siRNA, nomeadamente as PS, 2'-O-Me e derivados flúor. Estas permitem um aumento na estabilidade *in vitro* e *in vivo* com amplificação da semi-vida plasmática (56).

O siRNA é um RNA de cadeia dupla que, tal como o miRNA, atua no mecanismo de interferência por RNA. É, de igual forma, processado pela Dicer e associa-se também ao complexo RISC para silenciar o mRNA alvo (5,7,12). Por partilharem o mecanismo de ação e terem semelhanças ao nível da estrutura química (nomeadamente o pré-miRNA), acredita-se que as modificações estudadas no siRNA podem ter semelhante impacto no miRNA.

No que diz respeito às modificações PS, verificou-se que estas podem motivar uma redução na atividade do siRNA, devido a uma maior captação nuclear (57).

As modificações na posição 2' do anel ribose do RNA, além de contribuírem para o aumento da estabilidade, minimizam também as respostas imunitárias, sendo que os derivados fluor (2'-F) têm maior estabilidade que os derivados metil (2'-O-Me). Contudo, estas modificações não influenciam a atividade intracelular do siRNA (56,57).

Uma modificação alternativa estudada no siRNA é a ligação boranofosfonato, na qual o oxigénio não ligante da ligação fosfodiéster é substituído por uma cadeia borano. Com esta modificação consegue-se uma estabilidade e atividade biológica melhoradas comparativamente aos siRNAs não modificados (57).

## Transportadores

Apesar das modificações químicas melhorarem a estabilidade *in vivo* do miRNA, não constituem uma estratégia que facilite a entrega intracelular, necessária para a sua atividade. Por isso, a utilização de ácidos nucleicos quimicamente modificados deve ser associada à sua encapsulação em vetores de transporte que possibilitem, além de uma maior proteção contra a degradação e/ou rápida *clearance*, a sua acumulação no interior das células alvo (7,39).

Os vetores virais são envelopes ou cápsides de vírus utilizados para o transporte e entrega terapêutica de ácidos nucleicos armazenados, numa forma compacta, no seu interior (7).

Os vírus têm a capacidade intrínseca de entrar rápida e facilmente no interior das células hospedeiras, graças à maquinaria celular altamente evoluída para a entrega de genes que possuem (49). Os vetores virais fazem uso deste atributo próprio dos vírus para a entrega de ácidos nucleicos terapêuticos e, de um modo geral, considera-se que são mais eficientes nessa tarefa que os vetores não virais. Além disso, possuem também mecanismos intrínsecos de fuga endossomal e de importação nuclear de ácidos nucleicos, sendo que o último não é uma mais-valia para o caso particular da entrega de miRNA (7,39,49).

Os vírus adeno-associados (AAVs) e vírus do herpes simples 1 (HSV-1) são neurotróficos, isto é, têm um tropismo natural para os neurónios, pelo que, permitem uma entrega direcionada ao cérebro. Foram, por isso, já exploradas aplicações em doenças neurodegenerativas (58,59).

Apesar da sua elevada eficiência na entrega, o uso de vetores virais como transportadores de agentes terapêuticos é limitado por questões de segurança. Nomeadamente, podem desencadear fortes respostas imunitárias e inflamação ou até toxicidade devido a contaminações com vírus vivo. Para além disso, existe, no caso do DNA, o risco de ocorrer integração aleatória no genoma da célula hospedeira (7,47,49).

Os vetores não virais são constituídos por polímeros naturais ou sintéticos. Devido à ausência de componentes virais na sua composição, a sua administração não está associada a imunogenicidade, o que possibilita o seu uso repetido (7,47,53). Ao contrário do que ocorre com os vetores virais, os seus homólogos não virais não possuem tropismo celular nem mecanismos de fuga endossomal próprios. No entanto, é possível durante o desenvolvimento do vetor a sua manipulação com o intuito de lhe conferir tais características (49).

Além de serem mais vantajosos em termos de segurança que os vetores virais, o mesmo se verifica no que diz respeito ao desenvolvimento e produção. Sendo que, os vetores não virais têm uma síntese mais simples e económica, melhores garantias de qualidade no *scale-up* e capacidade de tolerar o encapsulamento de uma maior gama de tamanhos de ácidos nucleicos (7,49,53).

Apesar dos vetores virais terem uma eficiência de entrega superior, considera-se, no âmbito deste trabalho, que as características dos vetores não virais se sobrepõem às dos virais e, assim sendo, vai-se dar destaque a alguns tipos de vetores não virais existentes com aplicação na entrega de miRNA.

A encapsulação em lípidos ou polímeros catiónicos é a abordagem mais utilizada em termos de transporte e entrega dos ácidos nucleicos. Estes vetores resultam da complexação eletrostática entre as cargas negativas dos ácidos nucleicos e as cargas positivas dos lípidos ou polímeros utilizados (7,49) .

A encapsulação de ácidos nucleicos neste tipo de vetores resulta, em primeiro lugar, na sua compactação, isto é, na redução do seu tamanho, o que facilita o seu transporte nos fluidos biológicos e a passagem de membranas. A utilização de lípidos e polímeros é útil na medida em que constitui um meio de proteção dos ácidos nucleicos contra a degradação quer extracelular quer intracelular. Durante a circulação sistêmica funciona como um escudo que os protege da ação das nucleases e após a internalização celular protege-os da degradação endossomal, ao promover a sua fuga dos compartimentos celulares onde esta ocorre (49). Ao proteger a carga dos ácidos nucleicos, a encapsulação favorece, através de interações entre os vetores e recetores membranares, a ligação às células, o que simplifica e melhora significativamente a captação dos ácidos nucleicos (43,49).

Os lipossomas são vesículas constituídas por um compartimento interno aquoso, no qual são transportados os ácidos nucleicos, revestido por uma bicamada lipídica. Como já foi referido, os lípidos catiónicos proporcionam uma forma de proteção dos ácidos nucleicos ao equilibrarem as respetivas cargas (39). No entanto, com este tipo de vetores não é possível uma entrega *in vivo* segura e eficaz de ácidos nucleicos devido à toxicidade desencadeada resultante da forte carga catiónica destes sistemas (53,55). Apesar da carga positiva ser necessária para facilitar a interações com a membrana celular e consequente internalização, o excesso de cargas positivas pode, ao nível plasmático, resultar na inativação dos vetores, por complexação com proteínas séricas de carga negativa (7). Além disso, a encapsulação lipídica está associada a uma captação específica no fígado e jejuno, sendo, por isso, mais adequadas para uma entrega passiva a estes tecidos (43). Outras limitações apresentadas pelos lipossomas ocorrem ao nível da estabilidade, quer *in vivo*, devido à rápida degradação metabólica e eliminação, quer durante o armazenamento prolongado (60).

O problema da toxicidade desencadeada pelo excesso de cargas positivas pode ser ultrapassado através do uso de polímeros hidrofílicos (nomeadamente, o polietileno glicol (PEG)), associação a ácido hialurónico ou utilizando lipossomas neutros (7,39,53,55).

Os polímeros constituem uma alternativa ao uso de lipossomas na entrega celular de ácidos nucleicos e possuem melhores características, como estabilidade, grande capacidade de

carregamento, possibilitam o controlo da cinética de libertação do fármaco, podem facilmente ser modificados através de conjugação com conjugados e podem ser usados com segurança (39,60).

A polietilenoimina (PEI) é um dos polímeros mais utilizados para entrega de ácidos nucleicos (53,56). Trata-se de um polímero sintético que contém grupos amina na sua constituição (39,53). Em condições fisiológicas, estes grupos encontram-se protonados, isto é, carregados positivamente, o que permite a complexação com ácidos nucleicos, neutralizando a carga negativa destes (39,43,53). O complexo resultante tem uma carga total ligeiramente positiva, o que promove a interação com recetores membranares com carga negativa e auxilia à entrega celular (39,53).

A PEI tem um mecanismo de fuga endossomal intrínseco - o efeito “esponja de protões” - que ajuda na libertação dos ácidos nucleicos para o citosol da célula (39,43,47,56). O ambiente ácido dos endossomas induz a protonação da PEI que, por sua vez, causa o influxo de protões e água para o interior do endossoma, o que resulta numa expansão deste compartimento e, em último caso, na rutura osmótica da sua membrana (47,53,56).

O facto de proporcionar um efeito protetor contra a ação das nucleases durante a circulação sistémica, ter toxicidade relativamente baixa e possuir um mecanismo de fuga endossomal intrínseco tornam este polímero muito atrativo para a entrega de ácidos nucleicos (56).

O ácido poli(láctico co-glicólico) (PLGA) é um polímero insolúvel em água que origina fácil e rapidamente micro ou nanopartículas que podem encapsular ácidos nucleicos para a sua entrega intracelular (53,56). As partículas PLGA têm uma grande capacidade de adaptação, quer em termos de volume de moléculas que podem encapsular quer em termos de modificações de superfície possíveis, e permitem a libertação controlada do seu conteúdo (53,55,56).

Apesar das suas características atrativas, as partículas PLGA sofrem clearance não específica, sendo que a peguilação não permite a resolução desta limitação, uma vez que diminuiria a capacidade das partículas entrarem nas células. E, ao nível deste parâmetro, este tipo de polímero apenas possibilita uma pequena percentagem de acumulação intracelular de ácidos nucleicos (53). Outro fator limitante da sua utilização é que após introdução em meio aquoso expandem, o que pode comprometer as suas características de libertação controlada (56).

Os polímeros acrílicos, nomeadamente o poli(butil)cianoacrilato (PBCA), foram dos primeiros materiais utilizados na produção de nanopartículas para entrega ao SNC e têm sido utilizados com sucesso para este fim. A BHE tem alta permeabilidade às nanopartículas de PBCA conferida pelas lipoproteínas plasmáticas adsorvidas à superfície que facilitam a sua internalização ao nível cerebral (44,60,61).

Em comparação aos polímeros acrílicos, os materiais de poliéster (PLGA) são mais seguros para aplicação em nanopartículas para entrega cerebral de biofármacos, dado que têm como produtos de degradação principais água e dióxido de carbono. (60,61)

Os dendrímeros são partículas de estrutura perfeita, resultante da ligação de múltiplos monómeros ramificados semelhantes à volta de um core central, onde podem ser encapsulados ácidos nucleicos (55,56). Auxiliam a sua entrega nas células, apesar de esta ser não específica, e, no interior destas, conseguem evitar os compartimentos endossomais, protegendo os ácidos nucleicos da degradação (53). No desenvolvimento destes polímeros, há que ter em conta que quanto maior o número de ramificações, mais rígida vai ser a estrutura dos dendrímeros e, por isso, menor a sua afinidade de ligação às células, e também maior será a sua toxicidade (56).

O atelocolagénio é um derivado proteico altamente purificado, cujos telopéptidos potencialmente imunogénicos são removidos das extremidades do polímero, o que resulta numa baixa toxicidade e imunogenicidade. Possui carga positiva, pelo que pode complexar com ácidos nucleicos através de interações eletrostáticas, podendo ser usado como vetor eficiente de entrega destas biomoléculas, protegendo-as da degradação. Além de melhorar a captação celular e eficácia do agente terapêutico, tem também a capacidade de se acumular em vários tecidos (39,53,56).

O quitosano é um polissacárido natural, linear, de carga positiva com baixa toxicidade e imunogenicidade. Com este material é possível formar eficazmente nanopartículas. Tem propriedades mucoadesivas, pelo que tem o potencial de poder ser utilizado na entrega através das mucosas, nomeadamente como vetor para entrega através da via intranasal. Também pode ser utilizado para a entrega sistémica de biomoléculas ao SNC (56,60).

Apesar da encapsulação de ácidos nucleicos em lípidos ou polímeros catiónicos resultar numa maior eficiência e facilitar o transporte intracelular, pode também desencadear toxicidade. A interação das cargas positivas destes vetores com componentes membranares de carga negativa pode resultar em danos nas membranas celulares ou mitocondriais e, conseqüente, ativação do sistema imunitário. Ao nível da circulação sanguínea, pode também ocorrer a agregação com proteínas séricas carregadas negativamente, o que pode originar a inativação dos agentes encapsulados e inibir a sua captação celular. É por estes motivos, importante mascarar a carga dos lípidos e polímeros catiónicos de modo a melhorar a sua tolerabilidade e também a sua semi-vida (47,49,56).

Um método muito utilizado para este efeito é a peguilação que consiste na ligação covalente de cadeias de poli(etilenoglicol) (PEG) a substâncias bioativas (62).

O PEG é um polímero hidrofílico que ao ser adicionado à superfície dos vetores, funciona como um escudo que torna as cargas positivas indetetáveis, limitando as interações com componentes do meio extracelular. Esta estratégia permite reduzir a imunogenicidade associada à carga positiva destes vetores e a *clearance in vivo*, o que origina uma melhoria da eficácia dos ácidos nucleicos encapsulados no seu interior. Previne ainda a degradação do vetor e a agregação, promovendo assim uma maior estabilidade do mesmo (7,39,43,47,49,62).

### **Direcionamento ativo**

Na ausência de modificações da superfície, as nanopartículas poliméricas têm uma capacidade limitada de atravessar a BHE (60).

Um dos desafios no desenvolvimento de miRNA com objetivos de aplicação terapêutica é conseguir uma entrega direcionada às células que permita uma entrega específica, redução da dose necessária a administrar para obter eficácia e redução dos efeitos adversos resultantes de uma entrega *off-target*. Esta pode ser conseguida através da conjugação de cadeias de direcionamento ou encapsulação e/ou formação de complexos com um transportador que contenha moléculas de direcionamento (4,39,43).

As células cerebrais expressam múltiplos recetores que medeiam o transporte de substâncias essenciais do sangue para o cérebro, permitindo que ultrapassem a BHE. É o caso da insulina e transferrina, cujos respetivos recetores endógenos, altamente expressos na BHE, lhes proporcionam acesso ao tecido cerebral (48,63,64).

A descoberta destes recetores endógenos levou ao desenvolvimento de tecnologias *Molecular Trojan Horse* para o transporte de moléculas terapêuticas através da BHE (63). Trata-se de uma estratégia biológica, na qual a molécula de interesse é desenhada de forma a se assemelhar ao ligando endógeno do recetor-alvo, melhorando a sua entrega ao cérebro após administração intravenosa (48,63,65). A molécula de interesse pode ser acoplada ao ligando endógeno ou a um anticorpo específico (ou fragmentos deste) do recetor (47,63). Esta estratégia pode também ser aplicada a vetores lipídicos e poliméricos (47).

Maioritariamente, são utilizados anticorpos que ao ligarem-se especificamente aos respetivos recetores (por exemplo, da insulina ou transferrina) sofrem transporte mediado por estes, permitindo que moléculas a eles acopladas sejam sujeitas ao mesmo mecanismo de transporte (48,63,66). No caso da insulina, apenas se pode utilizar um anticorpo contra o recetor desta, uma vez que a utilização desta substância como transportador implicaria o risco de hiperglicémia (48). O local de ligação do anticorpo ao recetor é distinto do local de ligação do ligando endógeno, o que permite uma interferência mínima no transporte deste último (63).

Os aptamêros são uma classe de ligandos sintéticos de recetores específicos da superfície celular, baseados em ácidos nucleicos usados para a entrega direcionada de moduladores da atividade do miRNA (39,43,56,67). A sequência de oligonucleótidos de cadeia simples selecionada pode ser otimizada na sua capacidade de reconhecimento e ligação a moléculas alvo, diferenciando células doentes de células saudáveis. Assim podem ser obtidas sequências de alta afinidade e especificidade devido ao enrolamento do aptamêro numa estrutura tridimensional definida (39,56,67,68).

Os aptamêros são uma alternativa ao uso de anticorpos como agentes de direcionamento e apresentam diversas vantagens sobre estes:

- Podem ser sintetizados quimicamente através de um processo económico, que permite a produção relativamente rápida e simples de grandes quantidades de aptamêros, com variabilidade mínima entre lotes (56,67,68);
- Têm baixa toxicidade e imunogenicidade (56,67,68);
- Têm menor tamanho, o que melhora o processo de transporte através da circulação e subsequente entrada nos tecidos (56,67,68);
- São estáveis numa vasta gama de condições, sendo resistentes à degradação física e química, podendo ser armazenados por longos períodos. Quando mantidos à temperatura ambiente, é possível a degradação reversível (67,68);
- Permitem uma grande variedade de modificações químicas, para melhorar a sua resistência às nucleases, propriedades farmacocinéticas *in vivo* e/ou facilitar a conjugação a nanomateriais (56,67,68).

Aptamêros usados para o direcionamento do miR29 podem ser desenhados como substratos da Dicer, o que facilita a sua incorporação eficiente no complexo RISC para o desencadear da ação terapêutica (56).

O facto de as nanopartículas terem uma grande área de superfície possibilita a conjugação de múltiplos aptamêros, resultando num melhor direcionamento das mesmas e da eficácia do agente terapêutico transportado (67,68).

## Conclusão

O microRNA consiste numa família de moléculas reguladoras endógenas, que atua ao nível da expressão das proteínas. São constituintes celulares presentes em todo o organismo, sendo que cada tecido pode apresentar o seu padrão próprio de microRNAs e diferentes tecidos podem ter moléculas em comum, ainda que com funções distintas.

Desequilíbrios nas concentrações tecidulares de microRNAs específicos têm como consequência desequilíbrios ao nível da expressão dos péptidos ou proteínas por eles

reguladas o que, muitas vezes, está associado ao aparecimento e desenvolvimento de doenças.

O fundamento da utilização de microRNA em termos terapêuticos baseia-se na correção do desequilíbrio que está na origem da doença. Quando a doença resulta do aumento da expressão do microRNA são utilizados antagonistas para reduzir a sua expressão. Contrariamente, quando a doença se deve a uma diminuição dos níveis de expressão de microRNA são utilizados miméticos para aumentar os seus níveis ou promover a atividade desse microRNA.

Na Doença de Alzheimer foi identificado o envolvimento do miR29, entre outros. Neste caso, a redução dos seus níveis está associada à acumulação do péptido neurotóxico AB. Uma das abordagens possíveis no tratamento desta doença é a utilização de miméticos do miR29. A mais-valia do uso destas moléculas como agentes terapêuticos no caso particular da DA prende-se com o facto de poderem atuar ao nível de uma das causas da doença e de terem um alvo terapêutico específico. Assim, o miR29 poderá eventualmente representar um futuro medicamento inovador, com impacto no desencadear e progressão da DA, constituindo um importante complemento à atual terapêutica disponível.

Para que seja possível esta aplicação, o microRNA deve ser veiculado numa formulação onde mantenha as suas características de estabilidade e, conseqüentemente, a sua atividade. No decurso deste trabalho optou-se por referenciar alguns dos vetores que promovem simultaneamente proteção contra a degradação e rápida *clearance* e permitem reduzir a toxicidade associada à ativação do sistema imunitário.

Devido à sua capacidade intrínseca para entrar nas células alvo, os vetores virais foram o primeiro tipo de vetores a ser estudado como veículos de transporte do microRNA (ou outros ácidos nucleicos). Apesar de serem muito eficientes nesta tarefa, os vetores virais têm como obstáculo à sua aplicação o desencadear de graves problemas de segurança. Daí que atualmente se tenha direcionado o estudo para os vetores não virais.

Estes possuem na sua constituição polímeros, naturais ou sintéticos, cujas características de superfície podem ser manipuladas de modo a conferir propriedades mais vantajosas quer em termos de estabilidade e entrega quer em termos de segurança na administração.

Uma característica essencial para a interação dos vetores com as membranas celulares e, conseqüente, entrega celular do microRNA transportado é a carga positiva à superfície do vetor. São referidos neste trabalho alguns exemplos de polímeros catiónicos (PEI, PLGA, PBCA, dendrímeros, atelocolagénio e quitosano), sendo indicado o respetivo modo de ação, ao nível da complexação do microRNA, e outras características que os tornam vantajosos para entrega deste tipo de moléculas, assim como alguma limitação que possuam.

Paradoxalmente, a carga positiva constitui uma desvantagem, na medida em que é responsável pelo desencadear de toxicidade destes sistemas. É, por isso, importante explorar formas de contornar este obstáculo. Neste sentido, pode ser aplicada a peguilação para mascarar a carga dos vetores. Neste âmbito, seria importante conhecer-se a aplicabilidade da peguilação aos diferentes polímeros existentes. Seria, de igual modo, útil explorar outros mecanismos que permitam mascarar a carga positiva dos vetores desde a sua administração à interação com as membranas das células alvo.

Dado que o microRNA em que se baseou este estudo tem implicação na DA e que se pretende a sua utilização ao nível terapêutico, um fator fundamental para o sucesso é a sua entrega ao nível do SNC. Como tal, abordaram-se dois tipos de ligandos, *Molecular Trojan Horses* e aptamêros, através dos quais se pode conseguir uma entrega direcionada ao cérebro, após administração intravenosa.

Os estudos até agora realizados têm tido como foco principal a relação da atividade do microRNA com diferentes doenças, incluindo doenças cardíacas e neoplásicas, onde é possível uma administração e entrega mais eficiente, que em doenças cerebrais. A BHE representa um obstáculo fisiológico à administração de moléculas terapêuticas no SNC. Nesse sentido, é necessário identificar novos métodos não invasivos de a ultrapassar, de modo a se conseguir entregar moléculas ao tecido cerebral e garantir concentrações adequadas à ação terapêutica.

## Referências Bibliográficas

1. Bader A, Lammers P. The Therapeutic Potential of microRNAs. *Innov Pharm Technol*. 2010;52-5.
2. Bartel DP, Lee R, Feinbaum R. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004;116:281-97.
3. Satoh J. MicroRNAs and Their Therapeutic Potential for Human Diseases: Aberrant MicroRNA Expression in Alzheimer's Disease Brains. *J Pharmacol Sci*. 2010;114:269-75.
4. Van Rooij E, Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age. *EMBO Mol Med*. 2014 Jan;6:851-64.
5. Pfeifer A, Lehmann H. Pharmacological potential of RNAi -Focus on miRNA. *Pharmacol Ther*. Elsevier Inc.; 2010 Jun;126:217-27.
6. Leung RKM, Whittaker P a. RNA interference: from gene silencing to gene-specific therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2005 Aug;107:222-39.
7. Elsabahy M, Nazarali A, Foldvari M. Non-Viral Nucleic Acid Delivery: Key Challenges and Future Directions. *Curr Drug Deliv*. 2011 May 1;8(3):235-44.
8. Graves P, Zeng Y. Biogenesis of Mammalian MicroRNAs: A Global View. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences and Genetics Society of China; 2012 Oct;10:239-45.

9. Tétreault N, De Guire V. miRNAs: Their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin Biochem.* The Canadian Society of Clinical Chemists; 2013 Jul;46:842-5.
10. Bader AG, Brown D, Winkler M. The Promise of MicroRNA Replacement Therapy. *Cancer Res.* 2011;70(18):7027-30.
11. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* Elsevier Inc.; 2009 Feb 20;136:642-55.
12. Aagaard L, Rossi JJ. RNAi therapeutics: Principles, prospects and challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Mar 30;59(2-3):75-86.
13. Sathya M, Premkumar P, Karthick C, Moorthi P, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. BACE1 in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta.* Elsevier B.V.; 2012 Dec 24;414:171-8.
14. Lau P, de Strooper B. Dysregulated microRNAs in neurodegenerative disorders. *Semin Cell Dev Biol.* Elsevier Ltd; 2010 Sep;21:768-73.
15. Ling S, Zhou J, Rudd J a, Hu Z, Fang M. The Recent Updates of Therapeutic Approaches Against a $\beta$  for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Anat Rec.* 2011 Aug;294(8):1307-18.
16. Sonntag K-C. MicroRNAs and deregulated gene expression networks in neurodegeneration. *Brain Res.* 2010 Jul 18;1338C:48-57.
17. Abe M, Bonini NM. MicroRNAs and Neurodegeneration: Role and Impact. *Trends Cell Biol.* 2013 Jan;23(1):30-6.
18. Rossner S, Sastre M, Bourne K, Lichtenthaler SF. Transcriptional and translational regulation of BACE1 expression--implications for Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2006 Jun;79:95-111.
19. Chami L, Checler F. BACE1 is at the crossroad of a toxic vicious cycle involving cellular stress and  $\beta$ -amyloid production in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2012 Jan;7:52.
20. Willem M, Lammich S, Haass C. Function, regulation and therapeutic properties of beta-secretase (BACE1). *Semin Cell Dev Biol.* 2009 Apr;20:175-82.
21. Delay C, Mandemakers W, Hébert SS. MicroRNAs in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* Elsevier B.V.; 2012 May;46:285-90.
22. Schonrock N, Matamales M, Ittner LM, Götz J. MicroRNA networks surrounding APP and amyloid- $\beta$  metabolism - Implications for Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* Elsevier Inc.; 2012 Jun;235:447-54.
23. Wang X, Liu P, Zhu H, Xu Y, Ma C, Dai X, et al. miR-34a, a microRNA up-regulated in a double transgenic mouse model of Alzheimer's disease, inhibits bcl2 translation. *Brain Res Bull.* 2009 Oct 28;80:268-73.
24. Satoh J. Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains. *Exp Neurol.* Elsevier Inc.; 2012 Jun;235:436-46.
25. Wang W-X, Huang Q, Hu Y, Stromberg AJ, Nelson PT. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter. *Acta Neuropathol.* 2011 Feb;121(2):193-205.

26. Hébert SS, Horré K, Nicolai L, Papadopoulou AS, Mandemakers W, Silaharoglu AN, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 29;105(17):6415-20.
27. Geekiyanage H, Chan C. MicroRNA-137/181c regulates serine palmitoyltransferase and in turn amyloid, novel targets in sporadic Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2012;31(41):14820-30.
28. Kole AJ, Swahari V, Hammond SM, Deshmukh M. miR-29b is activated during neuronal maturation and targets BH3-only genes to restrict apoptosis. *Genes Dev*. 2011 Jan 15;25:125-30.
29. Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, Arima K, Saito Y, Ishida T, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010 Jun;36:320-30.
30. Van Rooij E. The Art of MicroRNA Research. *Circ Res*. 2011 Jan 21;108:219-34.
31. Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2012 Mar;133(2):142-50.
32. Roshan R, Ghosh T, Scaria V, Pillai B. MicroRNAs: novel therapeutic targets in neurodegenerative diseases. *Drug Discov Today*. 2009 Dec;14(23-24):1123-9.
33. Li C, Feng Y, Coukos G, Zhang L. Therapeutic MicroRNA Strategies in Human Cancer. *AAPS J*. 2009 Dec;11(4):747-57.
34. Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. Elsevier Inc.; 2012 Feb;133:142-50.
35. Pasic MD, Diamandis EP, McLaurin J, Holtzman DM, Schmitt-Ulms G, Quirion R. Alzheimer Disease: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Clin Chem*. 2011 May;57(5):664-9.
36. Hébert SS, De Strooper B. Alterations of the microRNA network cause neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*. 2009 Apr;32(4):199-206.
37. Dimmeler S, Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol Med*. 2013 Feb;5(2):180-90.
38. Van Rooij E, Purcell AL, Levin AA. Developing MicroRNA therapeutics. *Circ Res*. 2012 Feb 3;110:496-507.
39. Pereira DM, Rodrigues PM, Borralho PM, Rodrigues CMP. Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. *Drug Discov Today*. 2013 Mar;18(5-6):282-9.
40. ICH. ICH: Topic Q 5 C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products - Step 5. European Medicines Agency. 1996.
41. Committee for Proprietary Medicinal Products. Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products - Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals. European Medicines Agency. 1999.

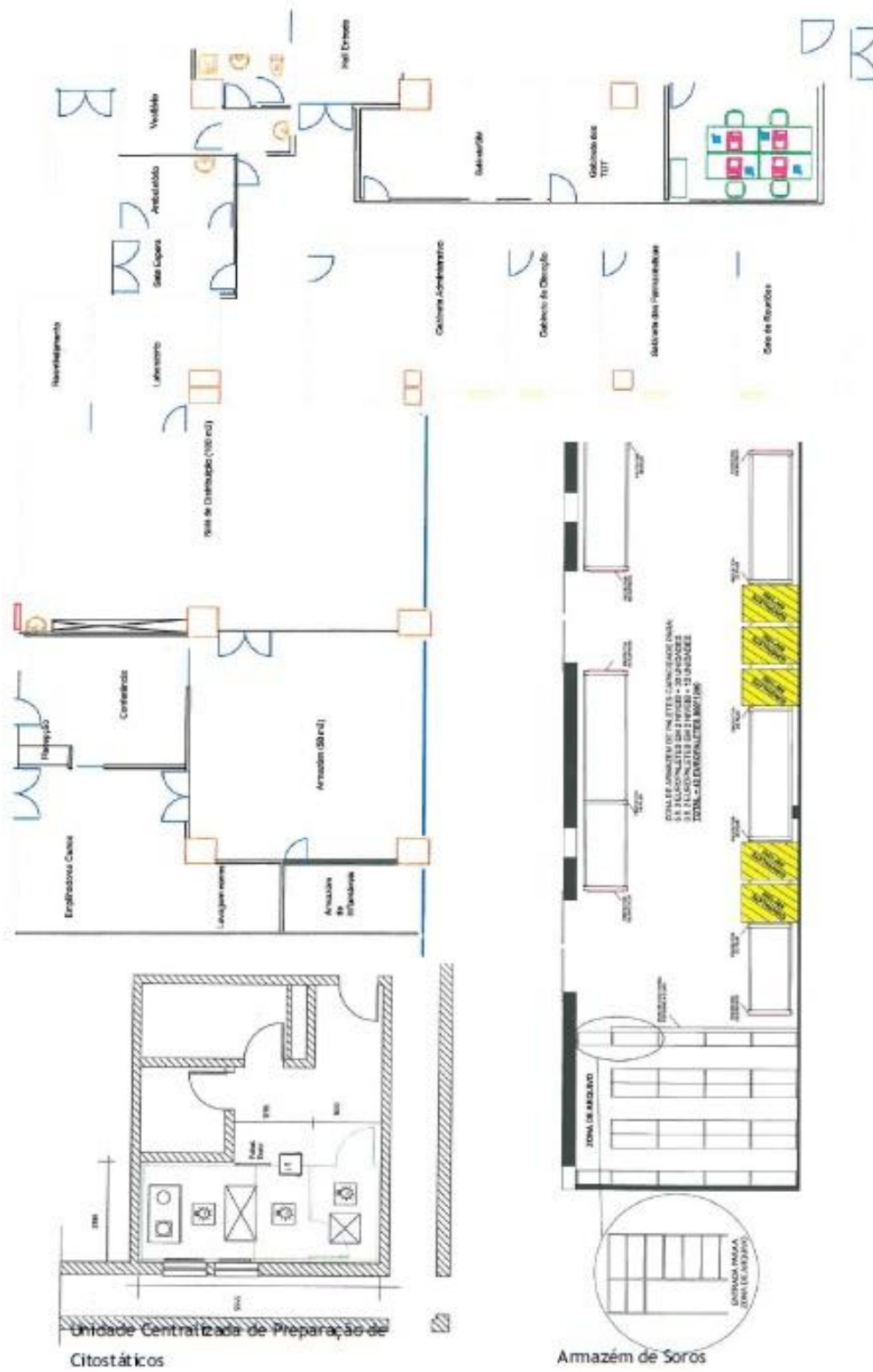
42. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs). Food and Drug Administration. 2008.
43. Seto AG. The road toward microRNA therapeutics. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010 Aug;42(8):1298-305.
44. Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther.* 2004 Oct;104(1):29-45.
45. Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 May 15;64(7):614-28.
46. Burnett JC, Rossi JJ. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects. *Chem Biol.* 2012 Jan 27;19(1):60-71.
47. Rogers M-L, Rush RA. Non-viral gene therapy for neurological diseases, with an emphasis on targeted gene delivery. *J Control Release.* 2012 Jan 30;157(2):183-9.
48. Yi X, Manickam DS, Brynskikh A, Kabanov A V. Agile delivery of protein therapeutics to CNS. *J Control Release.* 2014 Jun 21;
49. Wang T, Upponi JR, Torchilin VP. Design of multifunctional non-viral gene vectors to overcome physiological barriers: dilemmas and strategies. *Int J Pharm.* 2012 May 1;427(1):3-20.
50. Bahadur S, Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012 Jan;9(1):19-31.
51. Lee J. Biopharmaceutical formulation. *Curr Opin Biotechnol.* 2000 Feb 1;11:81-4.
52. Närhi M, Nordström K. Manufacturing, regulatory and commercial challenges of biopharmaceuticals production: a Finnish perspective. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005 Apr;59:397-405.
53. Zhang Y, Wang Z, Gemeinhart R a. Progress in microRNA delivery. *J Control Release.* Elsevier B.V.; 2013 Dec 28;172(3):962-74.
54. Forbes DC, Peppas NA. Oral delivery of small RNA and DNA. *J Control Release.* 2012 Sep 10;162(2):438-45.
55. Alsidawi S, Malek E, Driscoll JJ. MicroRNAs in brain metastases: potential role as diagnostics and therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2014 Jan;15(6):10508-26.
56. Bruno K. Using drug-excipient interactions for siRNA delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* Elsevier B.V.; 2011 Oct;63(13):1210-26.
57. Paula D de, Bentley MVLB, Mahato RI. Hydrophobization and bioconjugation for enhanced siRNA delivery and targeting. *RNA.* 2007;13(4):431-56.
58. Bonetta L. RNA-based therapeutics: ready for delivery? *Cell.* 2009 Feb 20;136(4):581-4.
59. Lim ST, Airavaara M, Harvey BK. Viral vectors for neurotrophic factor delivery: a gene therapy approach for neurodegenerative diseases of the CNS. *Pharmacol Res.* 2010 Jan;61(1):14-26.

60. Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 May 15;64(7):701-5.
61. Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 May 15;64(7):686-700.
62. Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *J Control Release.* Elsevier B.V.; 2012 Jul 20;161(2):461-72.
63. Pardridge WM. Molecular Trojan horses for blood-brain barrier drug delivery. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Oct;6(5):494-500.
64. Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery of protein and non-viral gene therapeutics with molecular Trojan horses. *J Control Release.* 2007 Oct 8;122(3):345-8.
65. Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov Today.* 2007 Jan;12(1-2):54-61.
66. Dietz GPH, Bähr M. Delivery of bioactive molecules into the cell: the Trojan horse approach. *Mol Cell Neurosci.* 2004 Oct;27(2):85-131.
67. Levy-Nissenbaum E, Radovic-Moreno AF, Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanotechnology and aptamers: applications in drug delivery. *Trends Biotechnol.* 2008 Aug;26(8):442-9.
68. Tan W, Wang H, Chen Y, Zhang X, Zhu H, Yang C, et al. Molecular aptamers for drug delivery. *Trends Biotechnol.* 2011 Dec;29(12):634-40.





# ANEXOS

## ANEXO I - Planta dos Serviços Farmacêuticos do CHTMAD



## ANEXO II - Pedido de Informação

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE<br>SERVIÇOS FARMACÊUTICOS<br><br><b>Pedido de informação</b> |  |
|---|---|---|

Solicitada  
 Proactiva

**Palavra-Chave:**  
 COLISTINA

**Informação nº**  
 /14

**Data:** 6/2/2014

**Hora:** 23h41min

**Prazo resposta:** Imediato

|   |  |                             |
|---|--|-----------------------------|
| <b>Consultante:</b> Enf. [redacted]   |  | <b>Serviço:</b> Pneumologia |
| Farmacêutico(a) <input type="checkbox"/><br>Médico(a) <input type="checkbox"/><br>Enfermeiro(a) <input checked="" type="checkbox"/><br>Outro <input type="checkbox"/> | Tipo de Contacto:    Telefónico <input checked="" type="checkbox"/> Pessoal <input type="checkbox"/> Escrito <input checked="" type="checkbox"/> | Contacto: [redacted]        |

### Pergunta:

Como se preparam as ampolas de Colistina para administração por nebulização?

Caso se refira a um doente

|             |
|-------------|
| Nome        |
| Sexo        |
| D.N.        |
| Patologia   |
| Terapêutica |
| Observações |

### Área de Consulta:

Administração   
 Alternativas Terapêuticas   
 Compatibilidades   
 Contra-indicações   
 Documentação   
 Efeitos Adversos   
 Estabilidade   
 Existência nos SF   
 Farmacocinética   
 Farmácia Clínica



Formulação   
 Nutrição Parentérica   
 Indicações   
 Interações   
 Pesquisa bibliográfica   
 Posologia   
 Precauções   
 Preços   
 Toxicologia   
 Outros: \_\_\_\_\_

### Fontes de Informação:

RCM de Colistina Generis (site do Infarmed)

RG.01.PR.10.03

CHTMAD

|   |  |   |
|---|--|---|
|  | CENTRO HOSPITALAR TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, EPE<br>SERVIÇOS FARMACÉUTICOS<br><br>Pedido de informação |  |
|---|--|---|

**Resposta/Informação:**

A quantidade de pó necessária é dissolvida preferencialmente em 2 - 4 ml de cloreto de sódio 0,9% e vertida dentro do nebulizador. Em alternativa pode ser usada água para preparações injectáveis.

**Documentação enviada:**

Nenhuma

**OBS:**

Data: 7 /2 /2014

Hora:16h55min

Farmacêutico(a)/nºMecanográfico:

[Redacted]

# ANEXO III - Prescrição Médica de Quimioterapia

*MX*  
 Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Alentejo  
 EPE

**R-CVP**  
 Rituximab 375 mg/ m<sup>2</sup> IV.  
 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV.  
 Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV.  
 Prednisolona 60mg/m<sup>2</sup> D1 EV.  
 Prednisolona 60mg/m<sup>2</sup> VO D2, D3, D4, D5.  
 Ciclos de 21 em 21 dias

INTERVENIMENTO

Nome Completo do Doente: [REDACTED]  
 N.º Processo Clínico: [REDACTED]

Nº PREVISTO DE CICLOS

SUPERFÍCIE CORPORAL: 1,80 m<sup>2</sup>

| Observar análises antes de cada ciclo | Validação Médico Prescritor  |                                      |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
|                                       | Ciclo  | 1                                    |
|                                       | Data   | 19/03/2014                           |
|                                       |  | 20/03/2014                           |
|                                       |  | 3                                    |
|                                       | Assinatura, N.º Mec. do Enfermeiro e Hora de Administração                       |                                      |
| <b>DIA</b>                            | Ondansetron 8 mg EV  | *                                    |
|                                       | Clemastina 1 ampola EV lenta   | *                                    |
|                                       | Paracetamol 1 gr EV  | *                                    |
|                                       | *Rituximab --700-- mg EV (velocidade de perfusão segundo protocolo) 1ª perfusão/ |                                      |
|                                       | Ciclofosfamida 1300--- mg em 500 ml de NaCl 0,9%, EV a 500 ml/h                  | *                                    |
|                                       | Vincristina 2 mg em 100 ml de NaCl 0,9%, EV em Bólus de 5 minutos                | *                                    |
|                                       | Prednisolona 100 mg EV   | *                                    |
|                                       | Prednisolona 100 mg PO, no D2, D3, D4 e D5 após a QT                             | *                                    |
|                                       | O Médico: [REDACTED]   | Assinatura, N.º Mec. do Farmacêutico |
|                                       | N.º Mec.: [REDACTED]   |                                      |
|                                       | Data: 18 / 3 / 2014  |                                      |

**Rituximab- 2da perfusão:**

A perfusão deve iniciar a um ritmo de 100 mg/hora e aumentar 100 mg/hora, cada trinta minutos, se não houver reações até ao máximo de 400 mg/hora.

27-04-2010

IMP/CHTMAD/R/175.01

CHTMAD



## ANEXO V - Notificação de Reação Adversa

Unidade de Farmacovigilância do Norte

**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas** Versão 2.0

Nº da Ordem:  Nº de Protocolo E. Clínico:

Profissão:  Medicamento:  Comercializado  Ensaio Clínico

**A DOENTE**

Nome (iniciais):

Sexo:

Data Nascimento:

Peso:

Altura(Cm):

Local de Observação:  Hospital  C.Saúde  Outro

**B FARMACÊUTICO**

Nome:

Especialidade:

E-mail:

Local de Trabalho:

Melhor meio de Contacto:

Endereço:

Outro:

Data: 18/03/2014 Assinatura:

**C REACÇÃO ADVERSA**

| Descrição  | Data de início                         | Duração                         | Unidades                     |
|------------|--|---------------------------------|------------------------------|
| Dispneia   | <input type="text" value="18-3-2014"/> | <input type="text" value="30"/> | Minutos <input type="text"/> |
| dor lombar | <input type="text" value="18-3-2014"/> | <input type="text" value="30"/> | Minutos <input type="text"/> |
| Mai-estar  | <input type="text" value="18-3-2014"/> | <input type="text" value="30"/> | Minutos <input type="text"/> |
|            | <input type="text"/>                   | <input type="text"/>            | -- <input type="text"/>      |
|            | <input type="text"/>                   | <input type="text"/>            | -- <input type="text"/>      |
|            | <input type="text"/>                   | <input type="text"/>            | -- <input type="text"/>      |
|            | <input type="text"/>                   | <input type="text"/>            | -- <input type="text"/>      |
|            | <input type="text"/>                   | <input type="text"/>            | -- <input type="text"/>      |

**GRAVIDADE**

Morte

Pôs em perigo a vida

Motivou ou prolongou hospitalização

Motivou incapacidade

Anomalias Congénitas

Outra

Não Grave

**EVOLUÇÃO RAM**

Cura

Cura com sequelas

Persiste sem recuperação

Em recuperação

Morte possivelmente relacionada com a Reacção Adversa

Morte sem relação com R.A.

Página 1


**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**  
**Notificação de Reações Adversas**
**D MEDICAMENTO SUSPEITO**

| Nome de marca    | Dt. de início | Dt. de susp. | Via de Administração | Dose Diária | Indic. Terapêutica | 1ª Utiliz. |
|------------------|---------------|--------------|----------------------|-------------|--------------------|------------|
| Docetaxel Advate | 18-3-2014     | 18-3-2014    | Intravenosa          | 170mg       | Câncer da mama     | Sim        |

Lote: 3MV0042

Em caso de suspensão do medicamento a reação adversa:  Melhorou  Manteve-se

Tomou outros medicamentos nos últimos 3 meses?  Sim  Não

*(Se sim indique quais, no quadro E)*

**E OUTROS MEDICAMENTOS**

| Nome de marca | Dt. de início | Dt. de susp. | Via de Administração | Dose Diária | Indic. Terapêutica | 1ª Utiliz. |
|---------------|---------------|--------------|----------------------|-------------|--------------------|------------|
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |
|               |               |              |                      |             |                    |            |

**F INFORMAÇÃO ADICIONAL**

Reações anteriores ao mesmo fármaco:  Sim  Não  Desconhece-se

Reintrodução do mesmo fármaco:  Sim  Não  Desconhece-se

Reação idêntica quando da reintrodução:  Sim  Não  Desconhece-se

Reações anteriores a outros fármacos (Especificar o fármaco em H):  Sim  Não  Desconhece-se

**G TRATAMENTO DA REACÇÃO**

Suspensão do medicamento:  Especifique: 200mg hidrocortisona iv

Redução da posologia:  2mg clemastina iv

Tratamento específico da reação:

**H SUSPEITA DE INTERACÇÃO (ENTRE MEDICAMENTOS)**

Sim  Não Em caso afirmativo, qual?

**I PARECER CLÍNICO QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL**

Definitiva (certa)  Possível

Provável  Improvável

**J COMENTÁRIOS**

Dados relevantes de: anamnese, exames auxiliares de diagnóstico, alergias, gravidez ou outras e evolução da reação adversa

A reação manifestou-se aos 5 minutos após ter iniciado perfusão com docetaxel. Após desaparecimento dos sintomas, aguardou 1h em observação. Retomou o fármaco, sendo este administrado a metade da velocidade inicial de administração. Completou o tratamento sem queixas ou outras reações.

## ANEXO VI - Notificação de Acidentes com Citostáticos



CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-DOURO, EPE  
Unidade Centralizada de Preparação Citostáticos

### NOTIFICAÇÃO DE ACIDENTES COM CITOSTÁTICOS

- DERRAME:  (pequena dimensão ≤ 5 ml)  PICADA ACIDENTAL  EXTRAVASÃO: \_\_\_\_\_ (quantidade aproximada)  
 (grande dimensão > 5 ml)
- Não houve contaminação de pessoas  Houve contaminação de pessoas

#### Dados pessoais do Acidentado:

|                       |                   |   |
|-----------------------|-------------------|---|
| NOME                  |                   | DATA DE NASCIMENTO  |
| _____                 |                   | _____   |
| CONTACTO              |                   |   |
| TELF: _____           | MORADA: _____     |   |
| Função:<br>Enfermeira | Nº Mec.:<br>_____ | Vinculo:<br>Função Pública <input checked="" type="checkbox"/> Contrato de trabalho _____ |

#### Acidente:

|   |               |  |
|---|---------------|--|
| DATA DO ACIDENTE:<br>26/3/2014  | HORA<br>10:15 | LOCAL (DEP./ENFERMARIA):<br>Hospital de dia - Sala de tratamento |
| ACTIVIDADE:<br><input type="checkbox"/> RECEPÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> MANIPULAÇÃO <input type="checkbox"/> TRANSPORTE <input type="checkbox"/> ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/> OUTRA: _____   |               |  |
| NOME DO CITOSTÁTICO/DCI:<br>BCG   |               |  |
| QUANTIDADE EXTRAVASADA:<br>FORMA DO CITOSTÁTICO:<br><input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL LÍQUIDO <input type="checkbox"/> PRODUTO ORIGINAL EM PÓ <input type="checkbox"/> PRODUTO RECONSTITUÍDO<br><input type="checkbox"/> SOLUÇÃO DILUÍDA <input type="checkbox"/> MATERIAL CONTAMINADO <input type="checkbox"/> EXCRETA DO PACIENTE<br><input checked="" type="checkbox"/> OUTRA: Produto em reconstituição |               |  |
| TIPO DE EXPOSIÇÃO:<br><input type="checkbox"/> CONTACTO COM A PELE <input type="checkbox"/> CONTACTO COM OS OLHOS <input type="checkbox"/> INALAÇÃO<br><input type="checkbox"/> INGESTÃO <input checked="" type="checkbox"/> OUTRA: Contacto com a luva   |               |  |
| PARTE DO CORPO AFECTADA:<br>nenhuma   |               |  |
| EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO INDIVIDUAL UTILIZADO NO MOMENTO DO ACIDENTE:<br><input checked="" type="checkbox"/> BATA <input checked="" type="checkbox"/> LUVAS <input type="checkbox"/> ÓCULOS DE PROTECÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> MÁSCARA <input type="checkbox"/> OUTROS: _____   |               |  |
| BREVE DESCRIÇÃO DO ACIDENTE:<br>Ao fazer a reconstituição do medicamento houve extravasamento de gotículas do medicamento do frasco para a luva.  |               |  |
| DESCRIÇÃO DA LESÃO:<br>não houve  |               |  |
| MEDIDAS ADOPTADAS:<br><input type="checkbox"/> UTILIZAÇÃO DE KIT DE DERRAME <input type="checkbox"/> INACTIVADOR ESPECÍFICO QUAL: _____   |               |  |
| OUTRAS MEDIDAS: selagem do produto e inutilização   |               |  |

# ANEXO VII - Registo de Inutilizações à UCPC

 CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO-DOURO, EFE  
Unidade Centralizada de Preparação Citostáticos

## REGISTO DAS INUTILIZAÇÃO DE CITOSTÁTICOS

Proveniência: Hospital de dia DATA: 26/3/2014 Nº DE REGISTO: \_\_\_\_\_

Identificação do doente \_\_\_\_\_

| CITOSTÁTICO |             | MOTIVO  | DETALHES   | ADMINISTRADO  | NÃO ADMINISTRADO   |
|-------------|-------------|---|--|---|--|
| Dose (mg)   | Volume (ml) |   |  |   |  |
| BGG         |             | Despame do medicamento durante a reconstrução por defeito do material | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input checked="" type="checkbox"/> Não Administrado | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input checked="" type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____ |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |
|             |             |   | <input type="checkbox"/> Iniciou Administração<br><input type="checkbox"/> Não Administrado            | <input type="checkbox"/> RAM<br><input type="checkbox"/> EXTRAVASÃO<br><input type="checkbox"/> OUTRA CAUSA | <input type="checkbox"/> INUTILIZADO<br><input type="checkbox"/> REUTILIZADO<br>N.º PC: _____            |

FARMACÉUTICO

Rubrica: \_\_\_\_\_  
N.º Mec.: \_\_\_\_\_

ENFERMEIRO

Rubrica: \_\_\_\_\_  
N.º Mec.: \_\_\_\_\_

IMP-CHTMAD-01-0176.01

17-02-2012

CHTMAD