

**Desenvolvimento de formulação de
tenivastatina para administração intranasal no
acidente vascular cerebral isquémico**
**Experiência Profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia
Hospitalar**
Versão final após defesa

Johann Lopes Tinoco

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre
Coorientadora: Doutora Sara Alexandra Meirinho

Junho de 2024

Folha em Branco

Declaração de Integridade

Eu, Johann Lopes Tinoco, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38393 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 04/06/2024.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Johann Lopes Tinoco', written in a cursive style.

(assinatura conforme Passaporte ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Folha em Branco

Dedicatória

A minha família.

Folha em Branco

Agradecimentos

Gostaria de deixar um especial agradecimento à Prof.^a Doutora Adriana, por aceitar o desafio de me orientar neste projeto e por todo o apoio, dedicação e paciência que teve comigo ao longo deste trabalho e destes anos de curso. À Prof.^a Doutora Sara, por toda a ajuda para me auxiliar no desenvolvimento do mesmo e ao Prof. Doutor Samuel, que sempre foi compreensivo e motivador para comigo ao longo destes anos.

A toda a equipa do CHUCB, por todo o conhecimento, integração e acolhimento que me proporcionaram, em especial a Doutora Olímpia Fonseca, bem como toda a equipa da Farmácia Simões, que tanto me ensinaram e auxiliaram em todo este processo de desenvolvimento profissional e pessoal, além da oportunidade e confiança em mim depositada, em especial pela Dr^a Carla Mendes.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse possível, os que, por pouco tempo que tenha sido, bem como os que por maior espaço de tempo estiveram ao meu lado.

Aos grandes amigos que a Covilhã me deu ao longo destes anos e que levarei para sempre comigo, meu bem-haja.

À minha família, por todo apoio e amparo que sempre me proporcionaram em todos os momentos da minha vida, em especial a minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, sem vocês nada disso seria possível.

Folha em Branco

Resumo

Este relatório está organizado em três capítulos, o primeiro referente ao trabalho realizado para a vertente de investigação científica em Ciências Farmacêuticas, desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sob a orientação da Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos e que diz respeito ao desenvolvimento e caracterização de uma formulação intranasal de tenivastatina para o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico.

O trabalho aborda o AVC, uma das principais causas de morte e incapacidade em Portugal e no mundo, focando-se no tipo mais comum, o isquémico. A prevenção é crucial, mas também é fundamental melhorar o tratamento e a recuperação após um AVC. Atualmente a administração de medicamentos trombolíticos é o único tratamento disponível e o mesmo deve ser feito num curto espaço de tempo após o evento. Assim sendo, esta é uma necessidade médica não adequadamente atendida, pelo que é necessário encontrar novas terapias e estratégias de reabilitação para ajudar os pacientes a recuperar a sua função cerebral, minimizando o impacto e custo nas suas vidas. Neste contexto, este estudo explorou o efeito neuroprotetor já descrito das estatinas, mais especificamente da forma ativa da sinvastatina, a tenivastatina. No entanto, este grupo de fármacos possui uma biodisponibilidade oral baixa, devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Assim, como alternativa, optou-se explorar a sua administração intranasal e definiram-se algumas características do Perfil de Produto Alvo de Qualidade que se devem respeitar.

No trabalho foi realizada a hidrólise da sinvastatina para obtenção de uma solução de tenivastatina, a qual foi adequadamente alterada para ser uma formulação compatível com a via nasal. Assim, foi feito um ajuste no pH da mesma, cujo resultado obtido apresentou valores que não prejudicam a mucosa nasal e que se encontram dentro do valor de objetivo alargado (6 - 8). A osmolalidade da formulação foi também avaliada e isotonicada com cloreto de sódio. Outro atributo avaliado foi a viscosidade, que foi promovida por adição de hidroxipropilmetilcelulose. A viscosidade aumentada promove a mucoadesão; contudo, foram ligeiramente ultrapassados os valores previamente definidos como os ideais para este tipo de formulação. Também foi aumentada a dosagem de tenivastatina, sendo possível alcançar valores interessantes para a sua utilização. Para além disto, foi avaliada a estabilidade química da formulação, a quatro diferentes temperaturas (-20 °C, 4 °C, 25 °C e 40 °C) de armazenamento, por meio de um ensaio de cromatografia líquida acoplado a deteção ultra-violeta para quantificação de tenivastatina. Os resultados obtidos são encorajadores a curto prazo (2 meses), principalmente às temperaturas mais baixas (-20 °C

e 4 °C), para a qual a formulação se mostrou estável. Todos os atributos apresentaram resultados promissores e devem, por isso, ser alvo de novas investigações. Porém, ainda há necessidade de continuar este estudo para melhor caracterizar e avaliar a possibilidade desta formulação poder vir a constituir uma nova alternativa terapêutica segura e eficaz para o AVC.

O segundo capítulo descreve a minha experiência de estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Simões, em Benfica, Lisboa, sob a supervisão e orientação da farmacêutica adjunta Dr.^a Alexandra Feliciano, no período de 7 de fevereiro a 29 de abril de 2022. Durante este período, tive oportunidade de vivenciar o complexo quotidiano de um farmacêutico comunitário, enfrentando todos os desafios que esta área apresenta, como a dispensa e aconselhamento ao utente, bem como a toda a gestão e organização da farmácia. Este foi um período crucial para a minha aprendizagem e para o desenvolvimento das minhas competências, proporcionando-me uma visão prática muito enriquecedora do mundo do trabalho e da responsabilidade desta área.

O terceiro capítulo relata o meu estágio curricular em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira (CHUCB), que decorreu de 4 de maio a 1 de julho de 2022 com a orientação e supervisão da Doutora Olímpia Fonseca. Nesse período, pude contactar e experienciar pela primeira vez a rotina de um farmacêutico hospitalar, acompanhando todos os serviços ali desempenhados de forma multidisciplinar pelos profissionais de saúde nos diversos setores, como no ambulatório, na distribuição de medicamentos e na reconciliação da terapêutica. Este estágio foi também uma mais-valia no meu desenvolvimento e formação académica.

Palavras-chave

Acidente vascular cerebral isquémico; Formulação de tenivastatina; Administração intranasal; Estabilidade; Farmácia comunitária; Farmácia hospitalar

Abstract

This report is organized into three chapters. The first concerning the work carried out for the scientific research to the masters in Pharmaceutical Sciences, which was developed at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior under the guidance of Professor Adriana Oliveira dos Santos and which concerns the development and characterization of an intranasal formulation of Tenvastatin for ischemic stroke.

The work addresses stroke, one of the main causes of death and disability in Portugal and worldwide, focusing on the most common type, the ischemic. Prevention is crucial, but it's also critical to improve treatment and recovery after a stroke. Currently, the administration of thrombolytic drugs is the only treatment available and the same should be done in a short time after the event. As so, this is a medical need not adequately met, so it is necessary to find alternatives for new therapies and rehabilitation strategies to help patients to recover their brain function, minimizing the impact and cost in their lives. In this context, this study explored the already described neuroprotective effect of statins, more specifically the active form of simvastatin, the tenvastatin. However, this group of drugs have a low oral bioavailability, due to extensive first pass metabolism in the liver, so, as an alternative, we opted to study the intranasal administration of tenvastatin and defined some characteristics of the Quality Target Product Profile to be respected.

In the work, simvastatin was hydrolyzed to obtain a tenvastatin solution, which was appropriately modified to be a formulation compatible with the nasal route. Therefore, an adjustment was made to its pH, the result obtained showing values that do not harm the nasal mucosa and that are within the broad objective value (6 - 8). The osmolality of the formulation was also evaluated and isotonized with sodium chloride. Another attribute evaluated was viscosity, which was promoted by the addition of hydroxypropylmethylcellulose. Increased viscosity promotes mucoadhesion; however, the values previously defined as ideal for this type of formulation were slightly exceeded. The dosage of tenvastatin was also increased, making it possible to reach interesting values for its use. In addition, the chemical stability of the formulation was evaluated at four different storage temperatures (-20 °C, 4 °C, 25 °C and 40 °C), using a high performance liquid chromatography test coupled to ultra-violet detection for tenvastatin quantification. The results obtained are encouraging at short term (2 months), especially at lower temperatures (-20 °C and 4 °C), for which the formulation proved to be stable. All attributes showed promising results and should, therefore, be the target of further investigations. However, there is still a need to continue this study to better characterize and evaluate the possibility of this formulation being a new, safe and effective therapeutic alternative for stroke.

The second chapter describes my experience of curricular internship in community pharmacy at Farmácia Simões, in Benfica, Lisboa under the supervision and guidance of assistant pharmacist Doctor Alexandra Feliciano, from February 7th to April 29th, 2022. During this period, I had the opportunity to experience the complex daily life of a community pharmacist, facing all the challenges that this area presents, such as dispensing medicines and counseling the patient as well as the entire management and organization of the pharmacy. This was a crucial moment for my learning and for the development of my skills, providing me with a very enriching practical vision of the world of work and the responsibility of this area.

The third chapter reports my curricular internship in hospital pharmacy at the Cova da Beira Hospital and University Center, which took place from May 4th to July 1st, 2022 with the guidance and supervision of Doctor Olímpia Fonseca. During this period, I was able to contact and to experience the routine of a hospital pharmacist for the first time, following all the services performed in a multidisciplinary way by health professionals in the different sectors, distribution of medicines and reconciliation of therapy. This internship was an asset in my development and academic training.

Keywords

Ischemic Stroke; Tenivastatin formulation; Stability; Intranasal Administration; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo I – Desenvolvimento de formulação de tenivastatina para administração intranasal no acidente vascular cerebral isquêmico	1
1. Introdução.....	1
1.1 Acidente vascular cerebral	2
1.2 Estatinas.....	4
1.2.1. Sinvastatina e tenivastatina.....	7
1.2.1.1. Efeito neuroprotetor	8
1.3 Via intranasal na abordagem do acidente vascular cerebral.....	9
2. Objetivo.....	13
3. Materiais e métodos.....	14
3.1. Materiais e reagentes	14
3.2. Elaboração da formulação.....	14
3.2.1. Preparação de soluções de reagentes	14
3.2.2. Hidrólise da sinvastatina	14
3.2.3. Acompanhamento por meio de cromatografia em camada fina (TLC).....	15
3.3. Avaliação do pH	15
3.3.1. Neutralização e correção do pH	16
3.3.1.1. Método de hidrólise 1.....	16
3.3.1.2. Método de hidrólise 2.....	16
3.3.1.3 - Método de hidrólise 3.....	16
3.4. Avaliação e correção da osmolalidade.....	16
3.5. Avaliação da viscosidade	16
3.6. Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)	17
3.6.1. Aparelhos e condições cromatográficas	17
3.6.2 Soluções <i>stock</i> , padrões de calibração e controlo de qualidade.....	17
3.6.3 Validação do método de HPLC.....	18
3.7. Estabilidade química da tenivastatina na formulação.....	19
3.8. Análise estatística	19
4. Resultados.....	19
4.1. Desenvolvimento e otimização da formulação	19
4.2. Viscosidade.....	22
4.3. Validação do método HPLC	23
4.4. Estabilidade Química	29
5. Discussão	34

6. Conclusão e Perspetivas Futuras	35
7. Referências bibliográficas	38
Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária	47
1. Introdução	47
2. Organização da farmácia.....	47
2.1. Farmácia Simões.....	47
2.2. Localização e horário de funcionamento.....	47
2.3. Recursos humanos	48
2.4. Espaço físico.....	48
2.4.1. Espaço interior.....	48
2.4.1.1. Espaço de atendimento.....	49
2.4.1.2. <i>Backoffice</i>	49
2.4.1.3. Laboratório.....	50
2.4.1.4. Gabinete de atendimento	50
2.4.2. Controlo de temperatura e humidade	50
2.4.3 Espaço Exterior	51
2.5. Aplicação informática.....	51
3. Aprovisionamento e armazenamento	51
3.1. Aquisição e seleção de fornecedores	51
3.1.1. Encomendas diárias	52
3.1.2 Encomendas instantâneas	52
3.1.3 Via verde do medicamento.....	52
3.2 Receção de encomendas.....	53
3.3. Devoluções	54
3.4 Armazenamento	54
3.4.1 Prazos de validade.....	55
4. Dispensa de medicamentos.....	55
4.1 Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)	55
4.2 Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.....	58
4.3 Planos de comparticipação de MSRM.....	58
4.4. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares	59
4.5. Linha 1400.....	59
5. Automedicação e MNSRM	60
6. Medicamentos manipulados.....	61
7. Dispensa de outros produtos farmacêuticos	62
7.1. Suplementos alimentares.....	62

7.2. Produtos de alimentação especial	62
7.3. Dermocosmética.....	63
7.4. Puericultura.....	63
7.5. Higiene oral	63
7.6. Medicamentos de uso veterinário	63
7.7. Dispositivos médicos	64
7.8. Homeopáticos.....	64
8. Serviços farmacêuticos da FS.....	65
8.1 Check saúde.....	65
8.2 Testagem COVID-19.....	65
8.3 Consultas de nutrição.....	65
8.4 Administração de vacinas e injetáveis.....	65
8.5 Mini faciais	66
8.6 Preparação individualizada de medicamentos.....	66
9. Faturação e receituário	67
10. VALORMED.....	68
11. Farmacovigilância	68
12. Formações e rastreios.....	69
13. Casos práticos.....	69
13.1 Caso prático 1	69
13.2 Caso prático 2	70
13.3 Caso prático 3	70
14. Conclusão	70
15. Referências bibliográficas.....	72
Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar	77
1. Introdução.....	77
2. Serviços farmacêuticos do CHUCB.....	77
2.1. Horário e recursos humanos	77
2.2. Espaço da farmácia	78
2.3. Sistema informático	78
3. Setor de gestão e logística dos serviços farmacêuticos.....	78
3.1. Seleção e aquisição de medicamentos	79
3.2. Receção e conferência	80
3.3. Armazenamento	82
3.3.1. Controlo de <i>stocks</i> e validades	83
4. Comissões técnicas.....	84

5. Setor de distribuição	85
5.1. Distribuição tradicional por reposição de <i>stocks</i> nivelados.....	85
5.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados por carros	86
5.3. Distribuição pelo sistema semiautomático Pyxis	86
5.4. Distribuição individual diária em dose unitária.....	87
5.4.1. Farmácia clínica	88
5.4.1.1. Reconciliação terapêutica	89
5.4.1.2. Validação de prescrição de doentes com sondas	90
5.4.1.3. Farmacocinética clínica.....	90
5.4.1.4. Informação do medicamento	91
5.4.1.5. Farmacovigilância.....	91
5.4.1.6. Visitas médicas	92
6. Setor de ambulatório	92
6.1. Distribuição em regime de ambulatório	93
6.1.1. Programa de proximidade	94
6.1.2. Conferência de cedências	94
6.2. Circuito especial de medicamentos	95
6.2.1. Psicotrópicos e estupefacientes.....	95
6.2.2. Hemoderivados	96
7. Setor de farmacotecnia.....	96
7.1. Preparação de citotóxicos	97
7.1.1. Tabela de doses cumulativas de fármacos citotóxicos	99
7.2. Preparação de bolsas de nutrição parentérica e outras preparações estéreis.....	99
7.2.1. Bolsas de nutrição parentérica	100
7.2.2. Outras preparações estéreis.....	100
7.2.3. Controlo microbiológico	101
7.3. Preparações não estéreis	101
7.4. Reembalagem de medicamentos.....	102
8. Ensaio Clínicos	103
9. Conclusão.....	104
10. Referências bibliográficas	105

Lista de figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação das estatinas	5
Figura 2 - Ativação da sinvastatina por hidrólise da lactona.....	8
Figura 3 - Aspeto das formulações teste 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3) (estado transitório) e formulação final (F4) (estado transitório)	20
Figura 4 - Caracterização reológica da formulação, apresenta características de reofluidificante/pseudoplástico. Ajuste da regressão não linear com decaimento exponencial monofásico ao perfil de viscosidade vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão não linear (A). Ajuste da regressão linear simples ao perfil de viscosidade vs velocidade de cisalhamento (B)	22
Figura 5 - Caracterização reológica da formulação, apresenta características de reofluidificante/pseudoplástico. Perfil de tensão de cisalhamento vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão não linear com decaimento exponencial monofásico (A). Perfil de tensão de cisalhamento vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão linear simples (B)	23
Figura 6 - Gráficos das retas médias ponderadas interdia (A) e intradia (B) e respetivas equações da reta e coeficientes de correlação	24
Figura 7 - Cromatogramas dos controlos de qualidade QC1 e QC4 no autosampler a temperatura ambiente durante 24 horas	26
Figura 8 - Cromatogramas do controlo de qualidade QC1 a temperatura de -20 °C (A) e 4 °C (B), ao vigésimo oitavo dia	27
Figura 9 - Cromatogramas do controlo de qualidade QC4 a temperatura de -20 °C (A) e 4 °C (B), ao vigésimo oitavo dia.....	28
Figura 10 - Concentração de tenivastatina ao longo do tempo, avaliada a quatro temperaturas diferentes (-20 °C, 4 °C, 25 °C e 40 °C), e a tempos diferentes (0, 7, 14, 28 e 60 dias) utilizando a média das concentrações de três replicados(n=3) de dois lotes independentes (N=2)	29
Figura 11 - Cromatograma da formulação no autosampler 24h a temperatura ambiente (A) e à temperatura ambiente ao vigésimo oitavo dia (B)	31
Figura 12 - Cromatogramas da formulação a 28 dias às temperaturas de -20 °C (A), 4 °C (B) e 40 °C (C)	33

Folha em Branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Farmacocinética das estatinas	6
Tabela 2 - Atributos alvo da formulação de tenivastatina	13
Tabela 3 - Métodos e materiais usados para realizar a hidrólise de sinvastatina.....	15
Tabela 4 - Valores dos atributos pré-otimização da formulação	20
Tabela 5 - Fatores de ponderação e %ER apresentada para cada um.....	24
Tabela 6 - Linearidade com o fator de ponderação $1/y^2$. Reta média ponderada interdia e intradia.....	24
Tabela 7 - Valores de precisão (%CV) e exatidão (%viés) intradia e interdia obtidos para as amostras de controlo de qualidade (QC's), tanto na concentração de limite inferior (QCLLOQ) como nas diferentes concentrações representativas das faixas de calibração.	25
Tabela 8 - Estabilidade(%) da tenivastatina a concentração mais baixa (QC1) e à concentração mais alta (QC4)	25

Folha em Branco

Lista de Anexos

Anexo 1 - Declaração de formação de citotóxicos.

Anexo 2 - Ficha de preparação de manipulado - solução de ácido bórico à saturação.

Folha em Branco

Lista de Acrónimos

AC	Armazém Central
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIT	Acidente Isquémico Transitório
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ARS	Associações Regionais de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Especial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira Hemato Encefálica
BPFH	Boas Práticas em Farmácia Hospitalar
CAPS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
CE	Comissão de Ética
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
CICS-UBI Interior	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CNP	Código de Produto Nacional
CV	Coefficiente de Variação
DALY'S	Do Inglês “ <i>Disability-adjusted life years</i> ”
DCI	Denominação Comum Internacional
EMA	Do Inglês “ <i>European Medicines Agency</i> ”
FDA	Do Inglês “ <i>Food and Drug Administration</i> ”

FEFO	Do Inglês “ <i>First expire – first out</i> ”
FNM	Formulário Nacional do Medicamento
FS	Farmácia Simões
GGC-PPCIRA	Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistência aos Antibióticos
HDL	Do Inglês “ <i>High Density Lipoprotein</i> ”
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A
HPLC	Do Inglês “ <i>High performance liquid chromatography</i> ”
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IECA	Inibidor da conversão de angiotensina II
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LDL	Do Inglês “ <i>Low Density Lipoprotein</i> ”
LLOQ	Do Inglês “ <i>Lower Limit of Quantification</i> ”
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
OATP’s	Do Inglês “ <i>Organic Anions Transporting Peptides</i> ”
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDA	Do Inglês “ <i>Personal Digital Assistant</i> ”
PEG	Gastrostomia Endoscópica Percutânea
PIM	Preparação Individualizada de Medicamentos
PKS	Do Inglês “ <i>Abbottbase PK System</i> ”

PRM	Problema Relacionado com medicamento
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QC	Do Inglês “ <i>Quality Controller</i> ”
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RRL	Relação Resumo de Lotes
SC	Serviço Clínico
SDIDDU	Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIE	Serviço de Instalações e Equipamento
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNG	Sonda Nasogástrica
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TLC	Do Inglês “ <i>Thin Layer Chromatography</i> ”
TR	Tempo de Retenção
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UV	Ultravioleta

Folha em Branco

Capítulo I – Desenvolvimento de formulação de tenivastatina para administração intranasal no acidente vascular cerebral isquêmico

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC), consiste num conjunto de disfunções neurológicas focais ou globais, com presumível origem vascular, que envolvem a perda de função cerebral, ocorrendo de forma súbita e com sintomas que persistem por um período superior a 24 horas, podendo levar à morte (1).

O surgimento de um AVC pode ser atribuído a diversas causas, entre elas a aterosclerose, a formação de coágulos e a ocorrência de processos inflamatórios. Além disso, a presença de vários fatores de risco, como a hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares, a diabetes mellitus e o tabagismo, são significativos para uma maior predisposição para esta doença (2).

De entre os três tipos de AVC - isquêmico, hemorrágico e transitório - o AVC isquêmico é o mais prevalente e o que desencadeia maiores danos neurológicos a longo prazo, apesar de o AVC hemorrágico ser mais mortal. Quando o AVC isquêmico ocorre, há uma supressão do fluxo de sangue nos vasos sanguíneos causada quer por uma diminuição do volume de sangue transportado, quer por formação de um coágulo que bloqueia uma artéria cerebral impedindo que o oxigênio e os nutrientes sejam transportados até ao cérebro (3). Consequentemente, a maioria dos sobreviventes deste tipo de AVC ficam com sequelas para o resto da vida (4). Por este motivo, esta continua a ser uma importante necessidade médica não atendida isto porque, a única alternativa atualmente disponível para o tratamento do AVC isquêmico é a administração de fármacos trombolíticos, que, de acordo com a Via Verde do AVC, devem preferencialmente ser administrados até aos primeiros sessenta minutos (“*Golden Hour*”) ou no menor espaço de tempo possível após o início dos primeiros sintomas, assegurando a melhor eficácia do tratamento e minimizando os danos cerebrais dos doentes. Deste modo, é necessário continuar a investigar novas terapias para minimizar o desenvolvimento dos danos (5,6). Neste contexto, as estatinas podem ser uma boa alternativa terapêutica a ser investigada para o tratamento do AVC isquêmico, uma vez que evidências clínicas e pré-clínicas demonstram que esta classe de fármacos, usados

correntemente para o tratamento de hipercolesterolemia, têm um efeito neuroprotetor nesta patologia (7). No entanto, as estatinas têm uma biodisponibilidade oral relativamente reduzida, pois sofrem elevado metabolismo hepático de primeira passagem. Para além disso, a via oral torna-se difícil de utilizar num contexto de emergência médica pós AVC, pelo que vias de administração e formulações alternativas que garantam uma maior e mais rápida biodisponibilidade cerebral dos fármacos administrados são necessárias e devem ser exploradas (8).

Na tentativa de encontrar estratégias para contornar os problemas anteriormente expostos, o estudo da via intranasal como via alternativa para administração de estatina pode ter um papel preponderante neste contexto. Para além de evitar o metabolismo hepático de primeira passagem a via intranasal pode permitir uma absorção mais rápida dos fármacos para a corrente sanguínea, bem como promover uma entrega por via direta ao tecido cerebral, sem necessidade de passar a barreira hematoencefálica (BHE), podendo tal resultar num aumento da biodisponibilidade cerebral dos fármacos, mesmo usando doses menores (9).

Assim, este trabalho de investigação focou-se no desenvolvimento de uma formulação intranasal de tenivastatina, a forma ativa da sinvastatina, com o objetivo de explorar melhor as suas potencialidades no tratamento de doentes de AVC. A expectativa é que, no futuro, esta formulação possa proporcionar um efeito neuroprotetor e minimizar as consequências desta doença não transmissível.

1.1 Acidente vascular cerebral

O AVC isquémico é causado por uma interrupção do fluxo sanguíneo que compromete a correta passagem de nutrientes e oxigénio para o tecido cerebral. Esta interrupção dá-se de forma abrupta e, como consequência, desencadeia uma cascata complexa de disfunções neurológicas que conduzem a modificações metabólicas e celulares que podem resultar em morte celular (10). Este tipo de AVC pode ocorrer de duas formas, por embolia ou trombose, ambas originando uma diminuição do fluxo sanguíneo por obstrução dos vasos. Na embolia a formação do trombo ocorre fora do cérebro e pode ter diversas causas, como a ocorrência de uma bolha de ar, ou a existência de um coágulo de sangue produzido no coração. Já na trombose, a obstrução é causada pela formação de uma massa aterosclerótica de lipoproteínas, que impede o fluxo normal do sangue. Por outro lado, no AVC hemorrágico, há um extravasamento de sangue para o interior do cérebro, por rompimento vascular espontâneo ou consequente de trauma. Neste caso, a hemorragia pode ocorrer na zona subaracnoideia, quando desencadeado por um trauma, ou intracerebralmente, quando

provocado por patologias como hipertensão, ou outros problemas vasculares, que necessitam de um regime terapêutico que inclua a toma contínua de anticoagulantes ou agentes trombolíticos (11).

Existe ainda o acidente isquémico transitório (AIT), que pode ser um primeiro sinal para o desenvolvimento de um AVC. Tal como este, também o AIT é caracterizado por uma perda repentina de uma função cerebral causada por um défice de perfusão sanguínea, provocado por um bloqueio momentâneo de uma artéria cerebral (êmbolo ou trombo), mas que possui uma duração, inferior a 24 horas, causando sintomas que podem durar de minutos a horas. Cerca de 15% dos casos de AIT evoluem para um AVC dentro de três meses e 50% dos mesmos ocorrem passadas 48 horas (12,13).

O AVC é uma das principais causas de morte e incapacidade em Portugal e no mundo (14). Estima-se que uma em cada seis pessoas sofrerá um AVC prevendo-se que cerca de 70% dos lesados não consegue retomar as suas atividades diárias de forma normal, devido às sequelas sofridas, traduzindo-se assim na terceira principal causa de *disability-adjusted life years* (DALY's) (15,16). Além disso, é também um problema do foro económico, sendo que 3 a 4% dos gastos de saúde dos países ocidentais são dirigidos à intervenção no AVC (17). De todos os tipos de AVC, o AVC hemorrágico é considerado o mais letal, sendo que no ano de 2023, a taxa de mortalidade em Portugal teve um pico de 31,42%, segundo estatísticas do sistema nacional de saúde português (18). Já a nível mundial, o AVC isquémico é o mais recorrente, representando cerca de 87% do total de AVC (19).

Epidemiologicamente, é de notar que, ao longo do tempo, os países em desenvolvimento sofreram uma transição no perfil de doenças que provocam impactos mais significativos nas suas populações. De facto, as doenças não transmissíveis, ao invés das doenças infecciosas, passaram a ter maior destaque como causas de morbilidade e mortalidade das suas populações, devido ao aumento considerável dos fatores de risco modificáveis associados (20). Desta forma, o AVC, deixou de ser uma preocupação apenas de países desenvolvidos.

Diversos fatores de risco devem ser considerados na ocorrência de AVC, pois têm um papel preponderante tanto na percentagem de ocorrências, como na condição patológica do doente durante e após o evento. As principais condicionantes de risco com evidência clínica estudadas são a presença de hipertensão e outras doenças cardiovasculares, de diabetes mellitus, tabagismo, obesidade e a falta de exercício físico regular. Os fatores de risco não modificáveis como o histórico familiar, o género e a idade são também importantes fatores a ter em consideração na avaliação de cada doente. A redução e prevenção dos fatores de risco modificáveis pode conduzir a uma diminuição acentuada deste problema de saúde mundial, pelo que devem ser realizadas ações de sensibilização e rastreios, de forma a

alertar e ensinar à comunidade quais os comportamentos que pode adotar e como minimizar a presença destes fatores (21,22).

Atualmente, o tratamento desta doença difere caso se trate de um AVC isquémico ou hemorrágico. Contudo, para qualquer um, a abordagem deve ser a mais rápida possível. Os sintomas mais frequentemente relatados são: fraqueza num lado específico do corpo, alterações na visão, dificuldade para falar, desequilíbrio e dores de cabeça fortes e persistentes, entre outros. Se existir um conjunto destes sintomas simultaneamente, o acesso ao hospital deve ser feito o mais rápido possível (23). O tratamento disponível também varia conforme o número de horas que decorreu desde o início do AVC. No AVC isquémico é crucial que seja administrada terapêutica fibrinolítica, com fármacos como o alteplase, tenecteplase ou reteplase (este último não comercializado em Portugal). No AVC hemorrágico, quando ainda é possível, é feita uma cirurgia para extração do sangue extravasado no cérebro de forma a tentar aliviar a pressão intracraniana. Em ambos os casos, se for excedido o tempo de ação preconizado apenas se torna possível fazer um tratamento clínico pós-episódio através do uso de anticoagulantes e anti hipertensores (24). Posteriormente a qualquer episódio de AVC é fundamental a reabilitação do doente, realizada por ações conjuntas dos profissionais de saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros e fisioterapeutas, todos essenciais para que o paciente possa voltar, tanto quanto possível, à sua rotina normal (25,26).

O AVC isquémico, por impedimento do fluxo natural de nutrientes ao cérebro, leva a uma alteração nos mecanismos de produção de energia das células e, conseqüentemente, à ocorrência de stress celular. Para além disso, também desencadeia uma cascata de eventos isquémicos como inflamação, citotoxicidade, entre outros, que não só causam danos celulares imediatos, como também se repercutem no doente depois do episódio isquémico (27). Deste modo, o tratamento não deve passar apenas por reduzir os eventos da cascata isquémica, mas também pela diminuição dos danos cerebrais causada pelo stress e morte celular (esta capacidade chamamos neuroproteção) (28,29). Os fármacos com possível ação neuroprotetora podem ter como vantagem em relação aos outros agentes, a possibilidade de serem aplicados antes, durante e depois do AVC, aumentando a janela terapêutica e, conseqüentemente, permitirem uma melhor recuperação pós-evento isquémico (30,31).

1.2 Estatinas

As estatinas, uma classe de fármacos inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, que são largamente utilizadas atualmente no tratamento da hipercolesterolemia por reduzirem os níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa

densidade (LDL, Do Inglês *Low Density Lipoproteins*). Através da inibição da HMG-CoA redutase, estas limitam a biossíntese do colesterol, diminuindo o conteúdo do mesmo na célula (32). Esta inibição é possível porque as estatinas possuem na sua estrutura um componente semelhante ao do intermediário da reação catalisada pela enzima HMG-CoA redutase, permitindo que se liguem a ela com elevada afinidade. Esta ligação resulta numa inibição competitiva, parcial e reversível (33). Além disso, o grau de inibição da enzima HMG-CoA depende da dose de estatina administrada, sendo que, de acordo com Blair *et. al.* (34), o efeito mais significativo é observado na dose inicial que, quando duplicada, conduz a uma redução adicional de, em média, 6% nos níveis de LDL, em relação à dose inicial (34).

A redução da síntese do colesterol provoca uma reação em cadeia, ocorrendo o aumento do número de recetores de LDL nos hepatócitos, levando a uma captação dos mesmos pelos hepatócitos e outros tecidos, resultando num aumento da extração de LDL da corrente sanguínea e diminuindo, conseqüentemente, os níveis de colesterol em circulação (Figura 1). Além disso, encontra-se também descrito que, com a administração de estatinas, existe uma modesta redução dos níveis de triglicéridos e um ligeiro aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL, Do Inglês *High Density Lipoproteins*) (33).

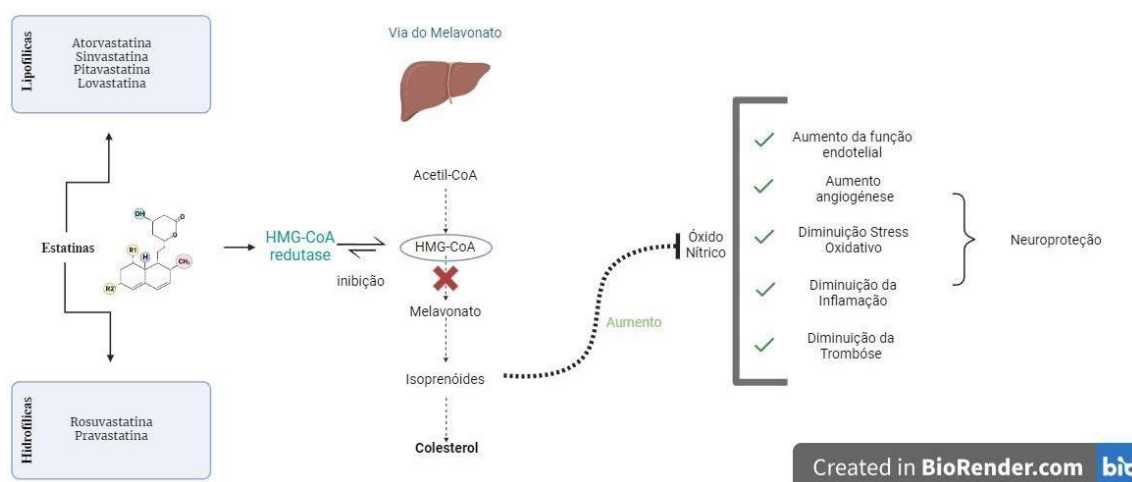


Figura 1. Mecanismo de ação das estatinas. Criado com o BioRender.com.

As estatinas podem ser divididas em dois grupos, as lipofílicas e as hidrofílicas (Figura 1). As lipofílicas, como a lovastatina, a atorvastatina e a sinvastatina, têm maior afinidade para compostos lipídicos. Já as hidrofílicas, como a pravastatina e a rosuvastatina, têm uma maior afinidade para a água. A fluvastatina, apresenta características intermédias entre os dois perfis de hidrofília. No seguimento do estudo do AVC surgem com maior interesse as lipofílicas, uma vez que, irão reduzir mais acentuadamente a placa aterosclerótica e conseqüentemente o risco de AVC, já que possuem uma maior capacidade de entrar no

figado e nos tecidos extra-hepáticos por difusão passiva e também atravessam melhor a BHE (35).

Entre os dois grupos de estatinas descritos, existem diferenças consideráveis nas suas propriedades farmacocinéticas e farmacológicas, como o tempo de meia vida plasmática, vias de metabolização e existência de metabolitos ativos, hidrofilia e eficácia na redução dos níveis de colesterol (Tabela 1) (36).

Tabela 1 - Farmacocinética das Estatinas.

Fármaco	Parâmetros Farmacocinéticos					
	T _{1/2} vida plasmática (h)	Metabolização (CYP)	Hidrofilicidade	Ligação Proteica	Metabolito	Excreção /Via de excreção
Sinvastatina	2-5	3A4	Lipofílicos	94-98%	Ativo	13% U 58% F
Atorvastatina	7-20	3A4		80-90%	Ativo	2% U 70% F
Lovastatina	2-5	3A4		<95%	Ativo	10% U 83% F
Fluvastatina	4	2C9	Mista	>99%	Inativo	6% U 90% F
Rosuvastatina	3	2C9, 2C19	Hidrofilicos	88%	Ativo	10% U 90% F
Pravastatina	1-3	P450		43-55%	Inativo	120% U 71% F

U, Urina; F, Fezes; T_{1/2}, tempo de meia vida.

Além disso, as estatinas podem interferir com o metabolismo de outros fármacos e vice-versa, uma vez que são metabolizadas pela CYP 3A4 (atorvastatina e sinvastatina) e CYP 2C9 (rosuvastatina e fluvastatina), o que pode ser de grande relevância, dada a possibilidade de existirem interações medicamentosas significativas, sobretudo devido à crescente existência de doentes polimedicados. Também diferem quanto à ligação proteica e a via de excreção (36). De forma geral, os efeitos adversos mais estudados incluem, cefaleias, distúrbios gastrointestinais, insónias, alteração da função hepática, entre outros. Os efeitos adversos hepáticos e musculares são relativamente incomuns e dependem na sua maioria da dose administrada. A ocorrência destes efeitos também pode ser afetada pela administração concomitante de outros medicamentos com riscos semelhantes. Além disso, foram relatados alguns casos de graus variados de miotoxicidade, como miopatia e rabiomiólise e casos mais raros como hepatotoxicidade e insuficiência renal. Estes casos requerem precauções especiais no tratamento de determinados grupos de doentes (37).

Alguns destes efeitos estão bem descritos e caracterizados na literatura. Outros efeitos começaram a ser estudados e descritos mais recentemente, sendo que alguns deles ainda não são bem compreendidos, como, por exemplo, o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, uma vez que há evidências de que as estatinas podem elevar os níveis de glicemia

e despoletar a doença em indivíduos pré-dispostos (32). No entanto, em muitos casos, o benefício supera os riscos, tal como mostram os estudos efetuados em doentes diabéticos e hipertensos, uma vez que, o uso de estatinas tem um impacto benéfico na redução de praticamente todos os fatores de risco clássicos na doença aterosclerótica pelo que a terapêutica não deve ser interrompida (36). Em paralelo, têm sido relatados diversos efeitos pleiotrópicos desta classe de fármacos, tais como propriedades anti-inflamatórias, benefícios na hemostasia e na função endotelial. Isto parece estar associado a uma menor ativação de certas proteínas que desempenham um papel crucial em diversas e importantes vias de sinalização celular. Estas vias estão relacionadas com os genes que regulam a produção de citocinas inflamatórias e fatores da coagulação ou que estão associadas a uma maior produção de óxido nítrico (Figura 1) (38,39). Deste modo, as estatinas poderão vir a ser exploradas no tratamento da insuficiência cardíaca, artrite reumatoide, osteoporose e no AVC (40).

Em suma, as estatinas têm o seu uso bem estabelecido e caracterizado para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares há vários anos, pelo seu mecanismo de ação na redução do colesterol. Contudo, começam a surgir novos usos para estes fármacos explorando os seus efeitos pleiotrópicos, além de continuarem a surgir novas hipóteses e questões de estudo quanto aos efeitos terapêuticos das estatinas. Sendo assim, é fundamental a boa prática clínica e o desenvolvimento de novas formulações e estratégias que possibilitem a possível implementação destes novos conceitos e indicações terapêuticas na utilização das estatinas. Em particular o possível efeito neuroprotetor das estatinas é revisto no contexto da sinvastatina e tenvastatina na secção seguinte.

1.2.1. Sinvastatina e tenvastatina

A sinvastatina é um pró-fármaco na forma de lactona que é ativado por hidrólise da mesma, formando o metabolito ativo β -hidroxiácido, a tenvastatina (Figura 2). Esta mudança para a forma de anel aberto pode ser conseguida de diferentes formas, concretamente, por esterases, paraoxonases e enzimas hidrolíticas independentes. A reação hidrolítica referida é reversível e a forma ativa pode voltar a ser convertida em sinvastatina pela via dependente da coenzima A ou por glucoronidação, o que pode vir a ser uma possível limitação do uso da forma ativa. Porém, esta só é relatada no fígado, pelo que seriam necessários estudos investigativos para elucidar sobre a perspetiva desta reação noutros órgãos (41). Depois da ativação, a tenvastatina sofre um extenso metabolismo hepático, principalmente metabolismo oxidativo pelo citocromo p450 (CYP 3A4), e é posteriormente eliminada nas fezes e urina (36).

expressão de genes e proteínas envolvidos na morte celular programada e ainda o aumento da neurogênese e plasticidade sináptica, pela estimulação da proliferação e diferenciação de células estaminais neurológicas e através da expressão do fator neurotrófico (47).

Além disso, foi comprovado que o efeito neuroprotetor das estatinas ocorre tanto num evento isquêmico trombótico como num embólico. O restauro do fluxo sanguíneo conseguido depois da isquemia transitória permite uma melhor entrega do fármaco na área afetada e também a possibilidade de recuperar a penumbra isquêmica. Neste sentido, podemos tirar a conclusão de que numa fase transitória a recuperação será mais fácil. No entanto, tem-se comprovado cada vez mais que o tratamento com estatinas pode ser útil em qualquer tipo de evento, pois conseguem atuar a diferentes níveis, nomeadamente, por aumento da perfusão cerebral e por terem atividade anti-inflamatória e antioxidante (48,49).

A sinvastatina pode assim reduzir o tamanho das lesões cerebrais, melhorar a recuperação e diminuir a mortalidade após um AVC. No entanto, há ainda muitos aspetos e características a serem estudados, como a dose ideal, o tempo de início de ação, duração do tratamento e qual a melhor via de administração para obter o máximo efeito neuroprotetor, como abordado por Gama et al (63). Pelos motivos descritos, os estudos experimentais para a neuroproteção devem ser continuados e extrapolados a novos níveis para uma melhor percepção desta vasta área.

1.3 Via intranasal na abordagem do acidente vascular cerebral

Nas últimas décadas, as terapêuticas para as diferentes doenças neurológicas e neurovasculares têm tido avanços significativos. Contudo, a terapêutica existente baseia-se, de forma geral, na administração de medicamentos por via oral ou parentérica. Comparativamente à via intravenosa e à via intramuscular, a via oral demonstra-se mais atrativa para entrega sistémica de fármacos, uma vez que proporciona uma melhor adesão à terapêutica por parte do doente e pelo menor risco de infeções. Apesar disso, esta apresenta diversas desvantagens, sendo a baixa biodisponibilidade de certos fármacos resultado do metabolismo de primeira passagem hepática, do transporte por efluxo no epitélio intestinal ou mesmo pelo ambiente gastrointestinal não compatível com as características físico-químicas das moléculas administradas, uma grande limitação a ter em consideração aquando da administração por via oral (50). Para além disso, considerando os fármacos administrados com fim a atingir e tratar doenças do sistema nervoso central, uma outra limitação da via oral é a necessidade desses fármacos terem de atravessar a BHE

em concentrações terapêuticas (51). Já em situações patológicas agudas, em que o tempo de atuação é crucial, como é o caso do AVC, a via oral torna-se incompatível quer pelo facto de o doente não ter capacidade de deglutição eficiente, quer pelo maior tempo necessário para se observarem os efeitos terapêuticos durante o uso desta via.

A BHE desempenha um papel crucial na defesa do sistema nervoso central, pois atua como um filtro à passagem de substâncias potencialmente tóxicas para o tecido cerebral (endotoxinas ou outras substâncias químicas nocivas), sendo esta uma das membranas do organismo com maior lipofilicidade. É mediante dois mecanismos diferentes que a BHE condiciona a passagem de diferentes compostos químicos, por estreitamento das junções endoteliais capilares com baixa atividade pinocítica e por aumento do efluxo de moléculas por meio de transportadores de efluxo. Consequentemente, esta é uma das barreiras com maior dificuldade de transposição pelos fármacos, bem como pelos agentes nocivos. Neste contexto, fármacos com menor peso molecular e alta lipofilicidade tendem a atravessar melhor a BHE, o que torna vantajoso usar fármacos da classe das estatinas, que correspondem a estas características, como potenciais moléculas neuroprotetoras (52).

Assim, a via intranasal surge como uma alternativa promissora, em particular no tratamento de doenças neurológicas, pois, para além de ser uma via não invasiva, permite uma absorção sistémica mais rápida e também que parte do fármaco seja diretamente entregue no cérebro (pela via nariz-cérebro) (53). Após administração intranasal, o transporte de fármacos direcionado ao cérebro pode ser feito de forma direta pelas vias neuronais olfativas e trigeminais, sem necessidade de atravessar a BHE, ou de forma indireta, através da absorção para a circulação sanguínea (com relativa facilidade devido à elevada vascularização da mucosa nasal) e linfática, com necessidade posterior de atravessar a BHE. No entanto, a absorção da cavidade nasal para o cérebro não é limitada a uma única via, podendo esta ser realizada por uma conjugação das diferentes vias mencionadas. Pelos motivos acima descritos, a via intranasal torna-se numa ótima opção a ser explorada para administração de estatinas com vista a produzirem efeitos neuroprotetores, ultrapassando os inconvenientes da via oral e necessidade de atravessar a BHE. Assim, pode permitir uma diminuição das doses necessárias para a obtenção de um efeito terapêutico semelhante, ao ser evitado o metabolismo de primeira passagem que pode ocorrer em administração oral. Outra vantagem, é a possibilidade de administrar fármacos potentes sem necessitar de alterações na sua estrutura nem na sua forma de libertação comparativamente à via oral (54–56). No entanto, podem também surgir desvantagens como a constante depuração mucociliar, a composição do muco e o efeito barreira do mesmo, bem como a própria barreira epitelial, a degradação enzimática local e a capacidade restrita a pequenos volumes por administração em cada narina (25 - 200 µL), permitindo

apenas a administração de fármacos com elevada potência ou de formulações com elevada capacidade de solubilização de fármacos menos potentes (57).

Uma vez que a barreira mucosa atua como um filtro seletivo a partículas com tamanho superior a 1 μm , e humidificando simultaneamente a cavidade nasal, as moléculas administradas devem ser suficientemente pequenas para penetrarem na barreira mucosa e conseguirem ser direcionadas ao cérebro por vias diretas ou indiretas. Porém, deve-se também considerar que, durante o processo de absorção, algumas moléculas podem interagir com o muco, principalmente por forças eletrostáticas de Van der Waals e forças hidrofóbicas, resultando numa menor capacidade de penetração dos fármacos lipofílicos, como as estatinas deste grupo. Mas, também deve ter-se em consideração outros fatores, como por exemplo, o peso molecular dos fármacos (58).

As células de cílios móveis presentes em algumas regiões da cavidade nasal, nomeadamente nos epitélios respiratórios e olfativos, onde a entrega dos fármacos ao cérebro tem uma maior relevância, são responsáveis pelo processo de depuração mucociliar que se inicia através do movimento coordenado destas células que transportam o muco contendo componentes tóxicos presentes na mucosa conduzindo-os da nasofaringe até ao estômago, limitando o tempo de permanência dos fármacos na cavidade nasal. Isto resulta numa menor quantidade absorvida no epitélio nasal, o que pode limitar a biodisponibilidade cerebral de diferentes moléculas após administração por via nasal.

Assim, existem fatores a ter em consideração quanto ao desenvolvimento de formulações de fármacos para administração intranasal, como a viscosidade da formulação e a interferência da produção do muco com a absorção do fármaco, sendo que, uma maior viscosidade diminui a depuração mucociliar e vice-versa. Outros fatores a ter em conta são a osmolalidade e o pH. A osmolalidade da preparação deve corresponder a um intervalo de segurança, sendo que, normalmente, não se deve afastar de valores dentro do cariz isotónico. Contudo, formulações hipotónicas têm vindo a ser exploradas para melhor promover a permeação de fármacos hidrofílicos. Isto porque, formulações hipotónicas promovem o inchaço das células epiteliais, aumentando a captação de água e componentes hidrofílicos e, por outro lado, o uso de soluções hipertónicas, provoca o encolhimento das células, reduzindo a hipótese de eliminação e favorecendo a permeação paracelular (59). O pH deve ser correspondente ao pH da mucosa nasal (5 - 6,5), ligeiramente ácido, para não causar irritação nem infeção da mesma. Apesar disto, há estudos que demonstram que são toleráveis valores entre 3 e 10 (60). Estes fatores podem ser estrategicamente modificados durante o desenvolvimento da formulação para melhorar a permeação no muco e prolongar o tempo de residência do fármaco, além de possibilitar a garantia da eficácia e da segurança

na utilização da via intranasal (61). Além disso, o uso de substâncias que aumentam a absorção também é cada vez mais explorado, como é caso dos surfactantes, inibidores enzimáticos, polímeros catiónicos e modeladores das junções (62).

Pelos motivos acima descritos, a via intranasal torna-se uma mais-valia para o tratamento de doenças neurológicas, pois para além de apresentar diferentes vantagens biofarmacêuticas e farmacocinéticas, pode contribuir para uma maior *compliance* do doente à terapêutica e permite um tratamento prolongado para doenças que assim o exijam. Sendo assim, parece ser também possível, nestas condições, administrar eficazmente e com segurança, fármacos como estatinas através desta via.

2. Objetivo

Neste trabalho, teve-se como objetivo aumentar o potencial de uso da sinvastatina no AVC isquêmico, utilizando a sua forma ativa (tenivastatina), através do desenvolvimento e da avaliação de uma formulação de tenivastatina para neuroproteção e recuperação após AVC isquêmico, que fosse compatível com a administração intranasal e respeitando as características do Perfil do Produto Alvo de Qualidade, descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Atributos alvo da formulação de tenivastatina

Atributo	Alvo	Justificação
Dosagem	> 60 mg/mL	A dosagem estipulada teve em consideração as doses mais comuns descritas para a utilização de sinvastatina para neuroproteção, de 10 mg/kg a 40 mg/kg, além de também terem sido considerados os volumes de administração compatíveis com a via intranasal. Sendo assim, teve-se em conta o peso médio dos animais utilizados nos estudos (300 g), bem como o volume máximo de administração (50 uL). Além disso, considerou-se que dosagens mais elevadas, diminuem o volume e frequência na administração (43,63).
pH	6 - 8, preferencialmente 6,5 - 7	O pH deve ser superior a 6 para permitir que a molécula se mantenha estruturalmente na forma ativa (tenivastatina) e não sofra conversão à forma de sinvastatina (64). Para além disso, deve aproximar-se ao pH da cavidade nasal, ligeiramente ácido, sem alcançar valores extremos de acidez e basicidade, tendo em conta que estes podem resultar em irritação ou infecção da mucosa (61). Sendo assim, estipulou-se um pH mais próximo de 7 para se garantir que a molécula esteja de facto na sua forma ativa e que simultaneamente seja bem tolerada pela via intranasal, tendo um pH fisiológico.
Osmolalidade	200 – 600 mOsm/Kg	A osmolalidade da formulação deve preservar a integridade da mucosa nasal, normalmente sendo isotónica (290 mOsm/Kg), mas são toleráveis alguns desvios, como, por exemplo, ser ligeiramente hipotónica ou hipertónica para promover a absorção (61). Soluções hipertónicas também inibem a atividade ciliar, permitindo que estas preparações sejam utilizadas para aumentar o tempo de residência na via nasal. No entanto, valores extremos comprometem tanto a segurança como a eficácia da administração intranasal (65).
Viscosidade	< 500 mPa-s	A viscosidade deve ser adequada para poder diminuir a depuração mucociliar e aumentar o tempo de residência do fármaco, melhorando a sua absorção. No entanto, uma viscosidade excessiva pode dificultar a difusão e a aplicação na cavidade nasal, apesar de promover a mucoadesão (61,66).

Secundariamente, foi ainda objetivo desenvolver e validar um método analítico para quantificação da tenivastatina e avaliar a sua estabilidade em solução a diferentes temperaturas.

3. Materiais e métodos

3.1. Materiais e reagentes

Na síntese de tenivastatina foi usada sinvastatina (98,03%), adquirida da BLD Pharmatech Ltd (Shanghai, China) e armazenada em atmosfera de azoto a 4 °C, água purificada pelo sistema de purificação Mili-Q®, etanol a 99,9%, hidróxido de sódio (NaOH) 1M e ácido clorídrico (HCl) concentrado. Para as cromatografias em camada fina (TLC, Do Inglês *Thin Layer Chromatography*) foram usadas placas de sílica e acetato de etilo como eluente. Foi usada água purificada obtida pelo sistema de purificação Mili-Q® (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América), acetonitrilo, tenivastatina, NaOH e metanol, tampão fosfato, solução padrão de 850 mM de NaCl, água purificada, cloreto de sódio (NaCl) sólido e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), correspondente a uma viscosidade de hipromelose de 4000 mPa·s, adquirida da Acofarma® (Madrid, Espanha), para correção da formulação. Para além disso, foram ainda usados todos os materiais de laboratório de uso corrente disponíveis no CICS-UBI, necessários à preparação das soluções dos reagentes.

3.2. Elaboração da formulação

Realizou-se a hidrólise da sinvastatina para obtenção de uma solução de tenivastatina, a qual foi adequadamente alterada para ser uma formulação compatível com a via nasal, ajustando-se o pH, a osmolalidade e a viscosidade, além de se quantificar a concentração da formulação final.

3.2.1. Preparação de soluções de reagentes

Em primeiro lugar, a partir do NaOH em pó dissolvido em água purificada, obteve-se NaOH 1 M e foi depois efetuada uma diluição deste, também em água purificada, para a obtenção do NaOH a 0,3 M. Posteriormente, procedeu-se à diluição de HCl concentrado em água purificada para obter HCl 0,1 M e, tal como acima descrito para o NaOH, efetuou-se em seguida a diluição do mesmo para a concentração de 0,3 M. Os dois processos acima descritos foram efetuados conforme o descrito na Farmacopeia Portuguesa (67).

3.2.2. Hidrólise da sinvastatina

Para a hidrólise da sinvastatina foram testados vários métodos. Para todos os métodos de hidrólise descritos no próximo ponto, foram pesadas as respetivas quantidades de sinvastatina em papel vegetal, numa balança analítica, transferidas em seguida para tubos de vidro aos quais se adicionaram os reagentes descritos abaixo. Estes tubos foram

colocados num suporte de esferovite para serem introduzidos, em seguida, num banho-maria a 50 °C durante 2 horas sob agitação magnética (copo de vidro de 1000 mL, parcialmente cheio de água) numa placa de aquecimento e agitação.

Os métodos de hidrólise utilizados estão descritos na tabela 3 e o método 1 foi utilizado como teste para otimização e confirmação das condições a serem utilizadas, previamente descritas no ponto 3.2.1. e de acordo descrito por Sohn *et. al.* (68).

Tabela 3 - Métodos e materiais usados para realizar a hidrólise de Sinvastatina.

	Hidrólise da Sinvastatina		
Materiais / métodos	Método 1	Método 2	Método 3
Sinvastatina	20 mg	20 mg	150 mg
Etanol 99,9%	0,5 mL	-	-
NaOH	0,75 mL [1 M]	1,25 mL [0,3 M]	1,25 mL [0,3 M]
Observações	Em todos os métodos foi adicionado um agitador magnético		

3.2.3. Acompanhamento por meio de TLC

Todos os métodos acima descritos foram acompanhados por meio de uma TLC, tendo sido utilizadas placas de sílica-gel e um recipiente de vidro com 9 mL de acetato de etilo. O recipiente de vidro foi apropriadamente tapado e como fase móvel usou-se o solvente orgânico, acetato de etilo. A migração do solvente durou cerca de 25 minutos em cada caso. Após eluição as placas de 20x20cm (MACHEREY - NAGEL), cortadas adequadamente, foram observadas sob luz ultravioleta (UV) numa câmara escura VILBER LOURMAT, a 254/365 nm.

3.3. Avaliação do pH

O pH foi determinado de três modos distintos: numa primeira fase, de forma mais grosseira recorreu-se a tiras reagentes de pH; numa segunda fase, foram utilizados medidores de pH para correção do pH da formulação; e numa fase final, já de caracterização da formulação, usou-se o eletrodo de pH do titulador multiuso MPT-2 Malvern® (Malvern, Inglaterra), por ser de tamanho inferior. Todos os materiais envolvidos neste processo foram devidamente verificados e calibrados, além de que para registo dos valores de pH, esperou-se em média 1 minuto para que o mesmo estabilizasse.

3.3.1. Neutralização e correção do pH

3.3.1.1. Método de hidrólise 1

Após as 2 horas de aquecimento previamente descritas e depois do arrefecimento do copo, adicionou-se 0,7 mL de HCl 1 M e verificou-se o pH, tal como descrito no ponto 3.3. Posteriormente, com o auxílio de um medidor de pH, adicionou-se uma gota de HCl 1 M para correção do mesmo.

3.3.1.2. Método de hidrólise 2

Após as 2 horas de aquecimento previamente descritas e depois do arrefecimento do copo, adicionou-se 1,08 mL de HCl 0,3 M e verificou-se o pH, tal como descrito no ponto 3.3. Posteriormente, com o auxílio de um medidor de pH, adicionaram-se cinco gotas de HCl 0,3 M para correção do mesmo.

3.3.1.3 - Método de hidrólise 3

Após as 2 horas de aquecimento previamente descritas e depois do arrefecimento do copo verificou-se o pH, tal como descrito no ponto 3.3.. Posteriormente, com o auxílio de um medidor de pH, adicionaram-se três gotas de HCl 0,3 M para correção do mesmo.

3.4. Avaliação e correção da osmolalidade

A osmolalidade da formulação foi determinada com base no método de abaixamento crioscópico de soluções aquosas através do, Osmomat® 3000 da Gonotec® GmbH (Berlim, Alemanha). O equipamento foi inicialmente calibrado com água ultrapura e com as soluções padrão de 300 mOsmol/Kg e 850 mOsmol/Kg (preparadas conforme a Farmacopeia), e a seguir foram realizadas três medições independentes de cada lote da formulação.

Após efetuar as medições acima descritas, a osmolalidade foi corrigida com a adição de NaCl a 16,2% (v/v) e avaliada novamente.

3.5. Avaliação da viscosidade

A viscosidade da formulação foi determinada num intervalo de 0,5 a 12 rotações por minuto (rpm). Para tal, utilizou-se um viscosímetro cone prato do modelo Brookfield DV3TRVCP® (Toronto, Canadá) com um cone de tamanho CP40 acoplado ao *software* Rheocalc T® (versão 1.1.13), para a leitura dos dados obtidos. A temperatura foi mantida a 25 °C, utilizando um banho termostatizado (MultiTemp III Thermostatic Circulator, Thermo

Fisher Scientific, New Hampshire, EUA). Em cada teste foi aplicado um volume de 380 μL com uma seringa de 1 mL, no cone selecionado. Entre cada medição, tanto o cone como o prato foram devidamente limpos com álcool a 70% e cuidadosamente secos com papel. A viscosidade foi registada a diferentes velocidades e, em cada uma delas, aguardou-se o tempo suficiente para se realizarem 5 rotações completas, sendo que valores de torque fora do intervalo de 10% a 100% foram desconsiderados. O processo descrito foi efetuado considerando o trabalho Gama *et. al.* (63).

3.6. Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)

O método a seguir descrito foi desenvolvido com base no trabalho Gama *et. al.* (63).

3.6.1. Aparelhos e condições cromatográficas

A análise por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC, Do Inglês *High performance liquid chromatography*) foi realizada usando um sistema de cromatografia líquida LC-2010A HT, acoplado a um detetor de fotodiodos SPD-M20A, ambos controlados através do *software* de aquisição de dados LabSolutions 5.52 da Shimadzu (Kyoto, Japão). A separação cromatográfica da tenivastatina, foi feita através de uma coluna de fase reversa (C18, tamanho de partícula 3 μm , 55 x 4mm), protegida por uma pré-coluna de fase reversa (C18, tamanho de partícula 5 μm , 4 x 4 mm), ambos os modelos LiChroCART® Purospher® STAR, adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha) mantidas a uma temperatura de 30 °C. A eluição isocrática foi obtida, utilizando uma fase móvel, a um fluxo de 1 ml/min, composta por 60% de acetonitrilo e 40% de água acidificada com pH de 3,06 (v/v), previamente filtrados por uma membrana Nylaflo, tamanho de poro 0,2 μm (Pali, Estados Unidos da América) e desgaseificados durante 5 minutos num banho ultrassónico Labbox Labware ULTR (Barcelona, Espanha). A água acidificada foi preparada por adição de ácido ortofosfórico (Fisher Chemicals, Leicestershire, Reino Unido) a água ultrapura. O volume de amostra analisada foi de 20 μL e a deteção do analito realizada a 238 nm em corridas de 5 minutos.

3.6.2 Soluções *stock*, padrões de calibração e controlo de qualidade

Inicialmente foi preparada uma solução *stock* de tenivastatina a 1 mg/mL, através da diluição de 10 mg de tenivastatina em 10 mL de metanol. A partir da solução *stock* foi preparada uma nova solução, a qual serviu de padrão de calibração 9 (P9), por diluição do 100 μL de *stock* em 1900 μL de água ultrapura, passando à concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$. Para a preparação dos restantes padrões de calibração e das amostras de controlo de qualidade

(QC, Do Inglês *Quality Control*), foram realizadas diluições sucessivas a partir de P9, criando novos padrões de calibração, bem como os QC's.

3.6.3 Validação do método de HPLC

A validação do método foi concretizada conforme as diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, Do Inglês *European Medicines Agency*) (69), e as orientações da *Food and Drug Administration* (FDA) (70). Inicialmente foram efetuados os brancos, através da diluição dupla da amostra da formulação. A linearidade foi testada por preparação de nove padrões de calibração com uma gama de concentração no intervalo de 0,05 µg/mL a 50 µg/mL. As curvas de calibração foram preparadas independentemente em três dias sucessivos (n = 3), usando padrões de calibração e foram construídas, considerando as áreas dos diferentes picos cromatográficos obtidos para as diferentes concentrações de tenivastatina analisadas relativamente à concentração nominal correspondente. Posteriormente, os resultados obtidos foram submetidos a uma análise de regressão linear ponderada, utilizando diferentes fatores de ponderação ($1/x$, $1/x^2$, $1/\sqrt{x}$, $1/y$, $1/y^2$ e $1/\sqrt{y}$). O menor padrão de calibração corresponde ao limite menor de quantificação (LLOQ, Do Inglês *Lower Limit of Quantification*), passível de ser medido com valores aceitáveis de exatidão e precisão interdia e intradia. O valor de LLOQ foi definido para análise intradia por avaliação de cinco replicados no mesmo dia (n= 5) e para análise interdia por avaliação dos replicados em três dias diferentes. O critério de aceitação para a definição do valor de LLOQ foi um coeficiente de variação (CV) não excedendo 20% e um desvio da concentração nominal (viés) dentro de $\pm 20\%$. A exatidão e precisão intradia foram avaliadas pela análise de cinco amostras de QC a diferentes concentrações, (QCLOQ = 0,05 µg/mL, QC1 = 0,3 µg/mL, QC2 = 3 µg/mL, QC3 = 15 µg/mL e QC4 = 30 µg/mL) preparadas em quintuplicado (n = 5) no mesmo dia. A exatidão e precisão interdia foram avaliadas analisando as cinco amostras de QC preparadas em triplicado em três dias sucessivos. Os critérios de aceitação da precisão foram um valor de CV a $\leq 15\%$ (ou 20% no LLOQ) e para exatidão o valor de viés dentro de $\pm 15\%$ (ou $\pm 20\%$ no LLOQ).

Por fim, a estabilidade foi determinada pela exposição de QC1 e QC4, preparadas em triplicado (n = 3), a diferentes condições experimentais, simulando o armazenamento e transporte de amostras. A estabilidade a curto prazo foi avaliada prontamente e as amostras mantidas à temperatura ambiente no *autosampler* durante 24 horas. Depois foi avaliada a estabilidade das soluções QC mantidas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 mês, (avaliação da estabilidade a longo prazo) e a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ a dois tempos (uma semana e um mês). Os resultados obtidos das análises de QC1 e QC4 antes e depois de submetidos às condições referidas foram

comparados, sendo que para serem consideradas estáveis, a razão de concentração nominal antes e depois das condições experimentais devia estar entre 85% e 115% (71).

3.7. Estabilidade química da tenivastatina na formulação

Para o estudo da estabilidade química da tenivastatina na formulação desenvolvida, 100 µL da formulação foram analisados após armazenamento a quatro temperaturas diferentes (-20 °C, 4 °C, 25 °C e 40 °C) num período total de 2 meses. A primeira avaliação, foi feita decorridos 7 dias, a segunda 14 dias, a terceira 28 dias e a última decorridos 60 dias, nas quais todas as temperaturas foram avaliadas individualmente. A cada avaliação foi quantificada a concentração de tenivastatina pelo método de HPLC descrito anteriormente.

3.8. Análise estatística

A análise estatística e a representação gráfica dos resultados obtidos em diferentes testes foram feitas com o *software* GraphPad Prism versão 8.4.3. A análise inicial da viscosidade e tensão de cisalhamento em função da velocidade de cisalhamento foi feita comparando os dados obtidos por regressão linear simples e regressão não linear de decaimento exponencial monofásico (“*one fase decay*”). A viscosidade em repouso da formulação foi estimada usando o modelo de regressão não linear de decaimento exponencial monofásico, para analisar os dados e determinar o zero da função (y quando x = 0). A representação gráfica das retas interdia e intradia foram feitas com o mesmo *software* e utilizando uma regressão linear.

4. Resultados

4.1. Desenvolvimento e otimização da formulação

A solução de tenivastatina foi obtida pela hidrólise da sinvastatina. Inicialmente, foi otimizado o procedimento, tendo sido testados os três métodos descritos no ponto 3.2.2.. Para cada um deles, tanto as condições de hidrólise, como os resultados finais de concentração de tenivastatina em solução, foram diferentes. No método 1, observou-se que o fármaco se dissolveu em alguns minutos, concluindo-se que não eram necessárias as duas horas inicialmente previstas para este processo. Também foi observada, momentaneamente, uma mudança de cor na formulação teste 1 (F1), de límpida para levemente rosada (Figura 3, F1).



F 1

F 2

F 3

F 4

Figura 3. Aspeto das formulações teste 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3) (estado transitório) e formulação final (F4) (estado transitório).

Foi medido o pH com uma tira de papel indicador de pH que apresentou cor azul, equivalente a um pH cerca de 10 a 12. Depois da adição de HCl, o pH final foi de 6,4 (Tabela 4). A formulação obtida (F1) apresentou uma concentração teórica final (calculada tendo em conta a massa de fármaco dissolvida no volume final) de aproximadamente 10 mg/mL.

Tabela 4 - Valores dos atributos pré-otimização da formulação.

Atributo/ Formulação	F 1	F 2	F 3	F 4
pH	6,4	7,34	7,36	7,63
Osmolalidade (mOsm/kg)	-	-	118	284
Concentração (mg/mL)	10	8	115	185*

*valor experimental.

No método 2, observou-se que o fármaco se dissolveu depois de aproximadamente 5 a 10 minutos, tendo-se apenas observado uma espuma superficial sem mudança significativa de cor. Além disso, aquando da adição do HCl, a formulação teste 2 (F2) apresentou um aspeto não límpido que desvaneceu com a agitação (Figura 3, F2). Foi medido o pH por tira de pH, este apresentando cor azul, equivalente a um pH em volta de 10 a 12. O pH final foi de 7,34 (Tabela 4). A formulação obtida (F2) apresentou uma concentração teórica final de aproximadamente 8 mg/mL.

No método 3, as condições foram reformuladas e otimizadas tendo em conta os resultados observados nos métodos 1 e 2, sendo que o pH foi 10,12. Depois de 25 minutos a formulação obtida apresentou um aspeto límpido. No entanto, quando se efetuou a correção de pH e foi adicionado o HCl, a formulação teste 3 (Figura 3, F3) apresentou-se como uma “pasta” clara, estado transitório, uma vez que, assim como em F2, a preparação tornou-se límpida ao fim

de algum tempo, mas este processo foi mais demorado e o pH final foi de 7,36 (Tabela 4). A concentração teórica final foi de, aproximadamente, 115 mg/ml. Para a formulação obtida usando este método – F3 – avaliou-se a osmolalidade, que apresentou um resultado de 118 mOsm/kg.

Após realizar a fase de síntese descrita no ponto 4.1. concluiu-se que o valor de pH de 7,63 apresentado pela formulação final (F4) está coerente com os valores alvo do Perfil do Produto Alvo de Qualidade (Tabela 4), pelo que não houve necessidade de realizar alterações para este atributo. Isto porque, segundo as informações descritas na literatura, o valor obtido de pH (7,63) tem baixa probabilidade de causar danos na mucosa por irritação ou infecção da mesma, garantindo simultaneamente a conversão de tenivastatina em sinvastatina. Diante destes dados, decidiu-se não alterar a formulação neste ponto.

No entanto, a osmolalidade obtida não foi satisfatória e, por esse motivo, a preparação de tenivastatina pelo método 3 foi novamente realizada com posterior avaliação da osmolalidade obtida. Contudo, como o resultado da osmolalidade obtida se situou fora dos parâmetros estabelecidos (Tabela 2), foi então adicionada à nova solução (F4) 0,1 mL de NaCl a 16,2%, passando a osmolalidade de 118 mOsm/kg a 284 mOsm/kg (Tabela 4), valor que se encontra próximo da isotonicidade, possivelmente mantendo a integridade da mucosa nasal.

Além de ser necessária uma correção na osmolalidade da solução, foi também necessário encontrar uma forma de assegurar que a solução se adequaria à via intranasal do ponto de vista da viscosidade. As soluções, por geralmente apresentarem um valor baixo de viscosidade, proporcionam menor tempo de residência do fármaco na cavidade nasal. Deste modo, de forma a aumentar a viscosidade da formulação, foi adicionada hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), de acordo com Pires *et. al.* (72), um agente viscosificante que não contribui de forma mensurável para a alteração da osmolalidade da formulação. Assim, após a adição de 28 mg de HPMC obteve-se a formulação final com 1% (m/v) de HPMC. A caracterização reológica desta formulação é apresentada na seção seguinte. Na etapa final, mediu-se a concentração de tenivastatina da formulação pelo método de HPLC, desenvolvido e validado, tendo-se obtido uma concentração final de tenivastatina de 185 mg/mL, superior ao esperado de 115 mg/mL. Paralelamente foi também testada a possibilidade de aumentar a concentração de tenivastatina conseguindo alcançar o valor de 240 mg/mL. A formulação final apresentou-se com um aspecto límpido e viscoso.

4.2. Viscosidade

A viscosidade para uma formulação intranasal deve ter valores intermédios que permitam que o tempo de contacto com a mucosa nasal seja suficiente, mas que não seja demasiado viscoso, para não comprometer a difusão do fármaco da formulação para a cavidade nasal e, conseqüentemente, a sua absorção (73).

A viscosidade da formulação foi avaliada em dois lotes independentes da formulação F4 à temperatura de 25 °C, preparados em datas diferentes. Foi ainda avaliada a viscosidade em função da tensão de cisalhamento, com o objetivo de ter dados mais concretos que permitissem a caracterização do perfil reológico com maior precisão.

Inicialmente os dados de viscosidade obtidos em função da velocidade de cisalhamento foram submetidos a uma regressão linear e a uma regressão não linear para perceber qual o tipo de análise que permite obter os melhores resultados para a avaliação do comportamento reológico da formulação (Figura 4).

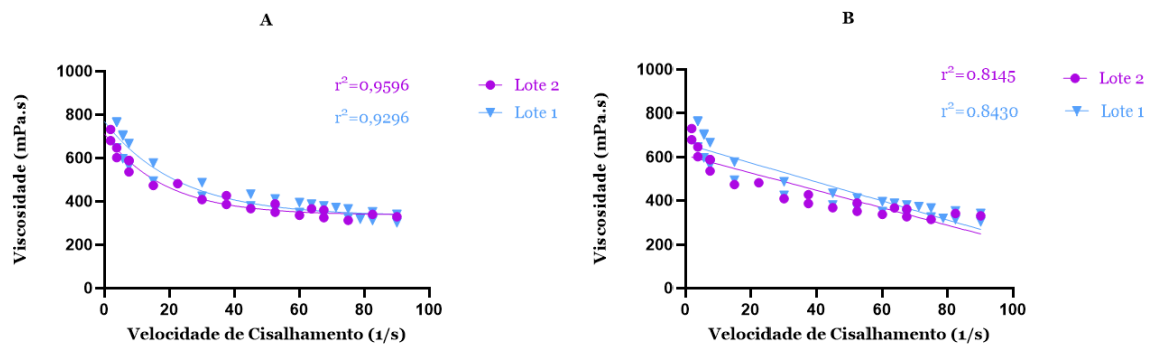


Figura 4 - Caracterização reológica da formulação, apresenta características de reofluidificante/pseudoplástico. Ajuste da regressão não linear com decaimento exponencial monofásico ao perfil de viscosidade vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão não linear (A). Ajuste da regressão linear simples ao perfil de viscosidade vs velocidade de cisalhamento (B).

Comparando os valores de r^2 obtidos aplicando duas regressões em estudo selecionou-se a regressão não linear de decaimento exponencial monofásico. Posteriormente, aplicando esta análise estatística procedeu-se à caracterização reológica da formulação F4, extrapolando-se os valores de viscosidade em repouso da formulação final.

A viscosidade em repouso foi também avaliada, e demonstra o comportamento da formulação quando armazenada, ou após a administração na cavidade nasal. A viscosidade em repouso prevista através da interpretação da figura 4, por extrapolação da reta até à ordenada na origem, demonstrou um valor de $Y_0 = 768,0$ mPa·s (Lote 1), o melhor valor dentro do intervalo 710,2 mPa·s a 848,0 mPa·s (intervalo de valores para Y_0 para a

regressão do Lote 1) e de $Y_0 = 711,3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (Lote 2), o melhor valor dentro do intervalo $671,1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ a $759,1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (intervalo de valores para Y_0 para a regressão do Lote 2).

Para aprofundar o estudo reológico da formulação, foi ainda avaliada a velocidade de cisalhamento em função da tensão de cisalhamento. Também para estes parâmetros foi realizada inicialmente uma regressão linear e uma regressão não linear e avaliados os valores do coeficiente de correlação.

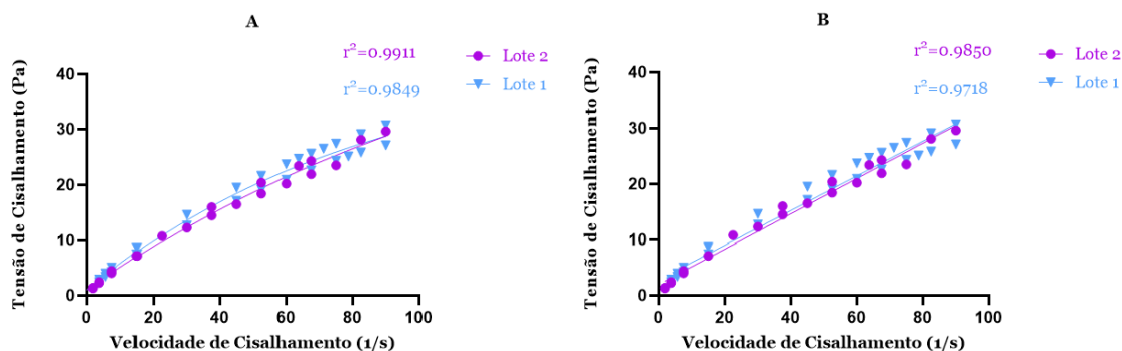


Figura 5 - Caracterização reológica da formulação, apresenta características de reofluidificante/pseudoplástico. Perfil de tensão de cisalhamento vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão não linear com decaimento exponencial monofásico (A). Perfil de tensão de cisalhamento vs velocidade de cisalhamento de acordo com uma regressão linear simples (B).

De acordo com os gráficos da figura 5, tal como na avaliação de viscosidade, verificou-se que a regressão não linear apresenta os melhores valores de r^2 , pelo que foi novamente selecionada para a avaliação dos perfis de tensão de cisalhamento da formulação.

Pela observação dos gráficos da figura 4, constata-se que, a formulação F4 tem um comportamento de fluido não newtoniano, mais especificamente, reofluidificante/pseudoplástico, uma vez que a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de cisalhamento. Além disso, foi também avaliada a tensão de cisalhamento e, através da observação dos gráficos da figura 5, podemos também constatar que a tensão de cisalhamento aumenta de forma não linear com a velocidade de cisalhamento, o que também é característico das formulações com comportamento reofluidificante/pseudoplástico, também descrito na literatura (74).

4.3. Validação do método HPLC

A seletividade do método foi assegurada tendo em conta que, ao tempo de retenção da tenivastatina, não existiram interferências nas amostras de branco realizadas com uma área cromatográfica igual ou superior à área da concentração de tenivastatina correspondente ao LLOQ do método desenvolvido.

A validação foi efetuada durante três dias consecutivos e as curvas de calibração obtidas nos mesmos mostraram linearidade dentro do intervalo de concentrações de tenivastatina avaliado (0,05 – 50 µg/mL). A reta da equação não ponderada foi a primeira a ser registrada: $y = 4748x - 4347,1$ e valor de $r^2 = 0,9952$. De seguida, de forma a estudar a homogeneidade de variância/erro, foi aplicada uma análise de homocedasticidade aos dados não ponderados através do Teste F (utilizado para comparação de variâncias). Uma vez que, os dados de Experimental se revelaram superiores do Fteórico, conclui-se que a variância do erro não foi constante ao longo do tempo, existindo assim heterocedasticidade (75).

Após os dados obtidos serem sujeitos a diferentes fatores de ponderação (Tabela 5), selecionou-se o fator $1/y^2$ por mostrar menor erro percentual (%ER), calculado através da equação $(C_{exp} - C_t) / C_t \cdot 100$.

Tabela 5 - Fatores de ponderação e %ER apresentada para cada um.

Fator de Ponderação	Sem Ponderação	$1/x^2$	$1/x$	$1/\sqrt{x}$	$1/y^2$	$1/y$	$1/\sqrt{y}$
%ER	489,8	444,9	565,8	671,9	419,6	551,7	670,2

Tabela 6 - Linearidade com o fator de ponderação $1/y^2$. Reta média ponderada interdia e intradia.

	Declive(a)	Interseção com eixo y (b)	r^2
Reta média ponderada interdia	43021,2746	- 686,4396	0,9947
Reta média ponderada intradia	45675,8282	- 827,8676	0,9962

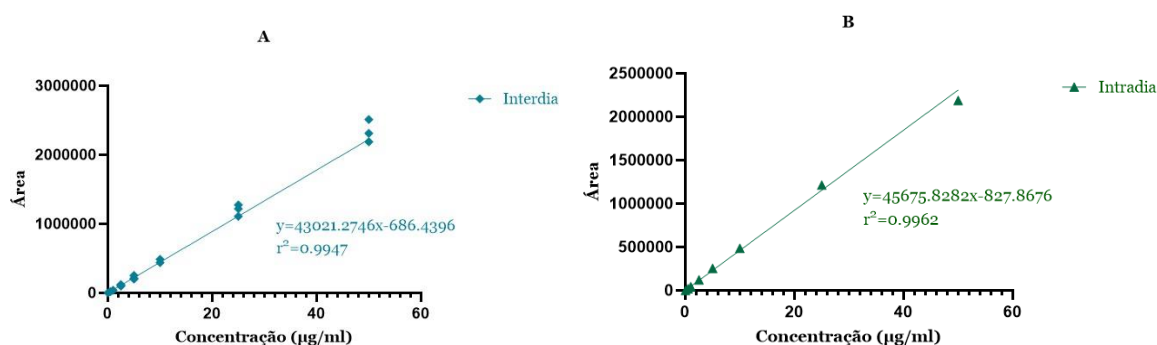


Figura 6 - Gráficos das retas médias ponderadas interdia (A) e intradia (B) e respetivas equações da reta e coeficientes de correlação.

Considerando as retas médias obtidas aplicando o fator de ponderação selecionado (Tabela 6), obteve-se uma melhor precisão e exatidão interdia e intradia, com valores de CV \leq a 15% (ou 20% no LLOQ) e de viés dentro de \pm 15% (ou \pm 20% no LLOQ), como descrito pelas *guidelines* da EMA e FDA (Tabela 7) (69,70).

Tabela 7 - Valores de precisão (%CV) e exatidão (%viés) intradia e interdia obtidos para as amostras de controlo de qualidade (QC's), tanto na concentração de limite inferior (QC_{LLOQ}) como nas diferentes concentrações representativas das faixas de calibração.

Controlos de Qualidade	C _{nom} (µg/mL)	Interdia (n=3)			Intradia (n=5)		
		C _{exp} (Média ± DP µg /mL)	Precisão (%CV)	Exatidão (%viés)	C _{exp} (Média ± DP µg /mL)	Precisão (%CV)	Exatidão (%viés)
QC _{LLOQ}	0,05	0,049 ± 0,001	2,3	-2,8	0,045 ± 0,004	13,4	-10,1
QC1	0,3	0,312 ± 0,018	6	4	0,284 ± 0,021	8,0	-5,2
QC2	3	3,001 ± 0,196	6,6	0,0	2,875 ± 0,294	10,3	-4,2
QC3	15	15,508 ± 0,332	2,1	3,4	15,490 ± 1,001	6,5	3,3
QC4	30	31,519 ± 0,881	2,8	5,1	30,006 ± 0,954	3,2	0,0

C_{nom}, concentração nominal; C_{exp}, concentração experimental; DP, desvio padrão; CV, coeficiente de variação.

A sensibilidade do método foi verificada depois de estabelecido o valor de LLOQ, a 0,05 µg/mL, que demonstrou uma precisão e exatidão aceitáveis dentro dos valores estabelecidos pelas *guidelines* da EMA e FDA ($\pm 20\%$ LLOQ). Além disso, os critérios de aceitação destas diretrizes também permitem considerar que o método demonstrou precisão e exatidão tanto na avaliação intradia como interdia, tendo-se obtido valores de CV e viés $\leq 15\%$ na análise das amostras QC1, QC2, QC3 e QC4 (69,70).

Tabela 8 – Estabilidade (%) da tenivastatina a concentração mais baixa (QC1) e à concentração mais alta (QC4).

Amostras Processadas	QC1 (0,3 µg/mL)	QC4 (30 µg/mL)
Autosampler, TA, 24 h	100,3	100,8
4 °C, 7 dias	63,4	96,6
4 °C, 28 dias	64,9	100,8
-20 °C, 28 dias	73,2	94,6

TA, temperatura ambiente.

Para completar a validação do método de HPLC desenvolvido, foi ainda realizada uma avaliação da estabilidade das amostras dos controlos de qualidade sujeitas a diversas temperaturas e condições de armazenamento, no máximo durante 28 dias.

O cromatograma da figura 7 correspondente aos controlos de qualidade QC1 e QC4, mantidos à temperatura ambiente no *autosampler* durante 24 horas. No cromatograma, observa-se um pico bem definido, correspondente à tenivastatina, com um TR = 2,2 minutos, indo de acordo com o descrito em Gama *et. al.* (63) e não apresenta outros picos consideráveis relativos a produtos de degradação. Para QC1, a área é menor, correspondendo ao esperado, uma vez que apresenta menor concentração. O mesmo acontece no QC4, no entanto, no sentido inverso, onde a área apresentada é maior, pois corresponde a uma concentração maior.

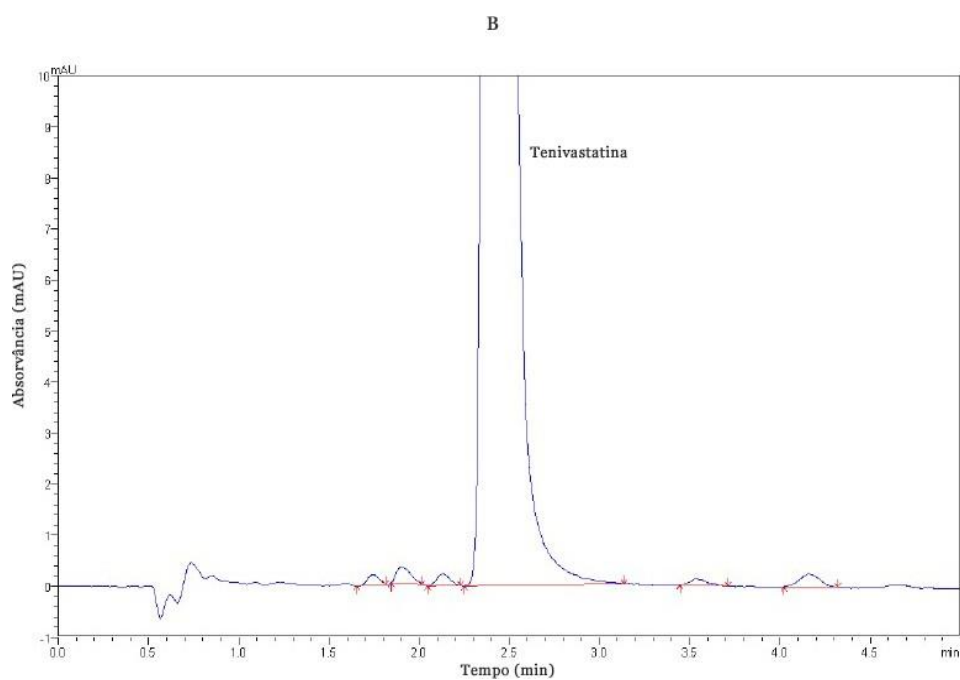
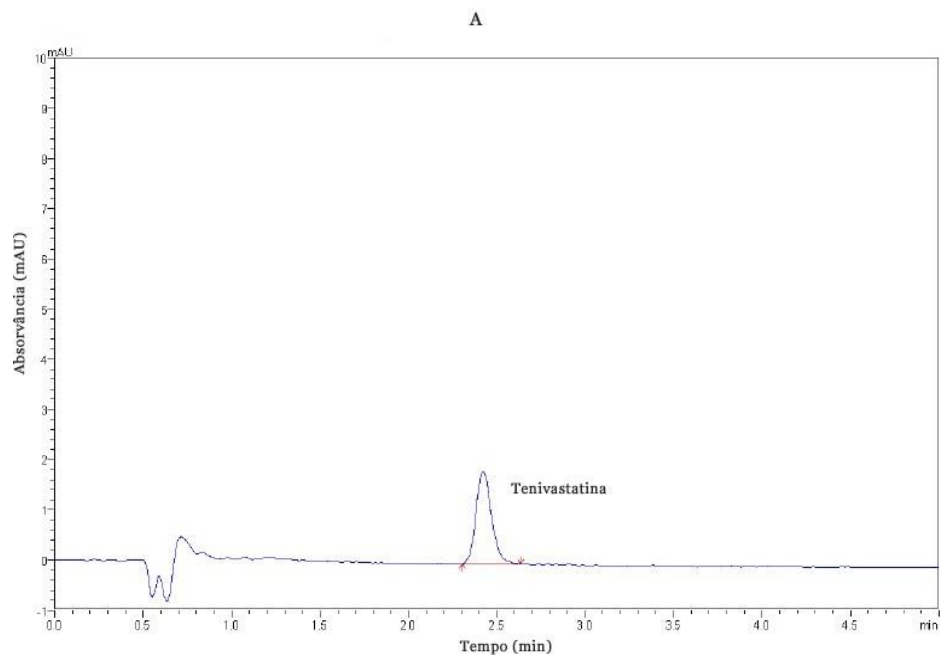


Figura 7 - Cromatogramas dos controles de qualidade QC1 e QC4 no *autosampler* a temperatura ambiente durante 24 horas.

Nos cromatogramas da figura 8, correspondentes ao controlo de qualidade QC1 à temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A) e à temperatura de $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B), observa-se em ambos um pico bem definido. Contudo, comparativamente às amostras analisadas após mantidas no *autosampler*, este pico apresenta uma diminuição da área, dados comprovados pelos resultados obtidos, mas é correspondente à tenivastatina, pois o TR é de 2,2 minutos. Nas duas temperaturas, começam a surgir picos que podem corresponder a produtos de

degradação, bem como uma degradação da própria tenivastatina, ambos com valores consideráveis, o que indica que a amostra a concentrações mais baixas é instável.

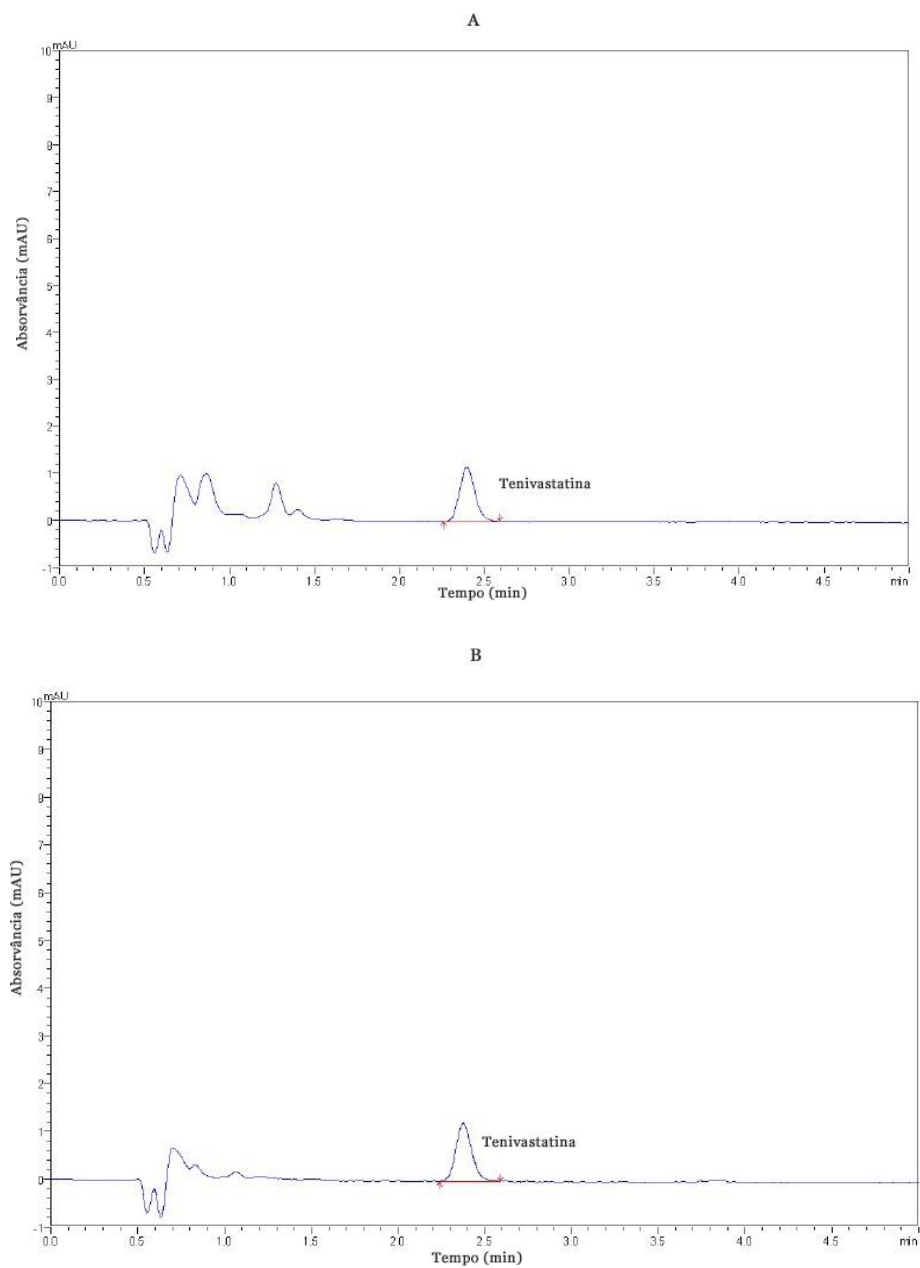


Figura 8 - Cromatogramas do controle de qualidade QC1 a temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A) e $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B), ao vigésimo oitavo dia.

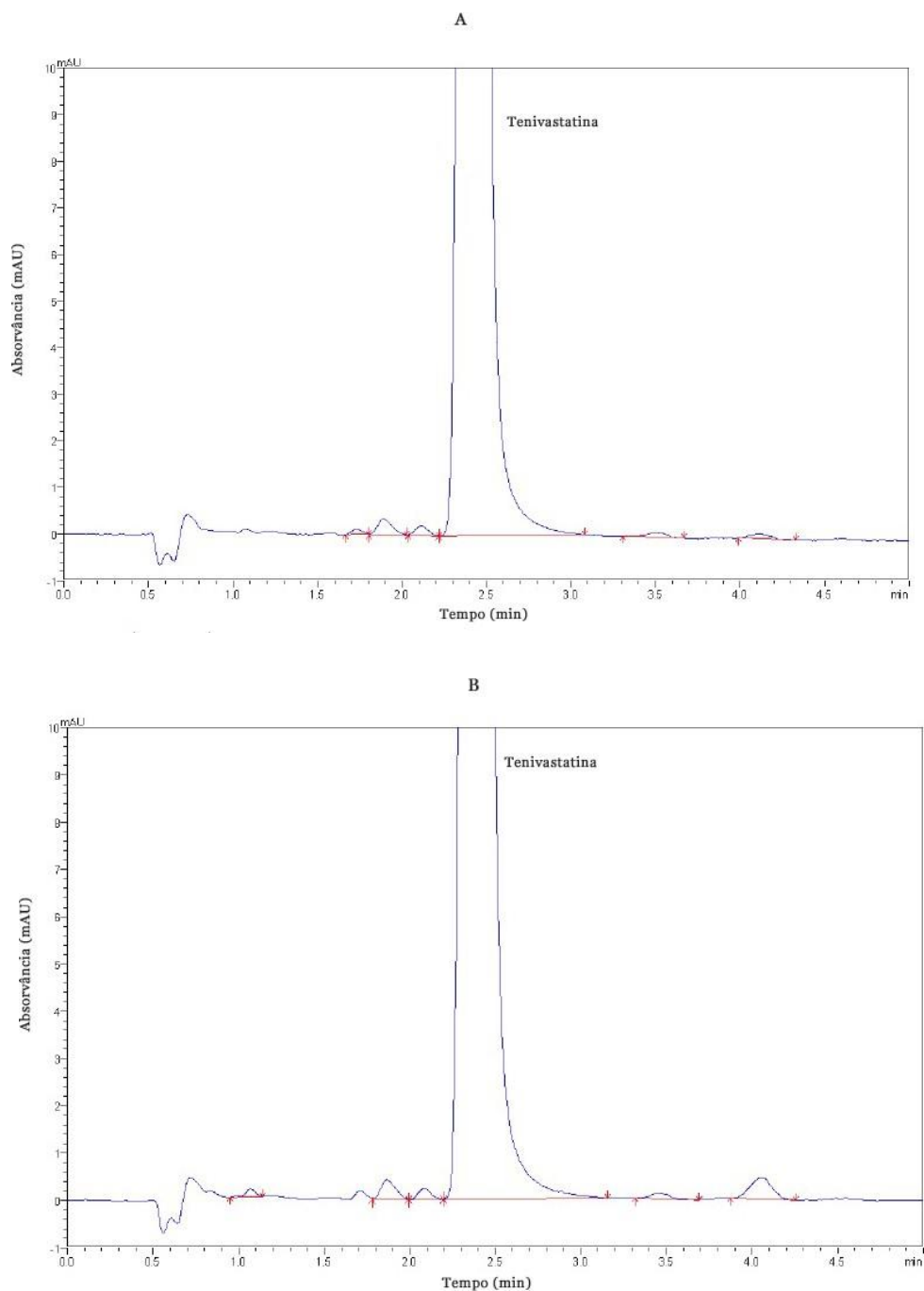


Figura 9 - Cromatogramas do controlo de qualidade QC4 a temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A) e $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B), ao vigésimo oitavo dia.

Nos cromatogramas da figura 9, correspondentes às amostras do controlo de qualidade QC4 à temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A) e à temperatura de $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B) nota-se um pico bem definido de tenivastatina, não existindo nenhuma diferença significativa em relação ao *autosampler* (degradação). Assim, verifica-se que a tenivastatina em solução contendo concentrações mais altas é mais estável a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Observou-se que independentemente da temperatura e do tempo de armazenamento, verificou-se que o controlo de qualidade a concentração mais baixa (QC1) não é estável, surgindo uma perda na concentração de tenivastatina nestes casos. Porém, tal não é tão relevante neste trabalho, pois se tem em vista explorar concentrações mais elevadas de tenivastatina (Tabela 8). No entanto, por segurança, deve-se quantificar sempre as amostras nas primeiras 24 horas (tempo de garantia de estabilidade, a qualquer concentração). Os valores obtidos para a percentagem da estabilidade dos QC's estão representados na tabela 8 e são indicativos da validade do método.

4.4. Estabilidade Química

A estabilidade foi avaliada por determinação da concentração de tenivastatina ao longo do tempo, a diferentes temperaturas, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, como descrito no ponto 3.7., estando os resultados apresentados na Figura 10.

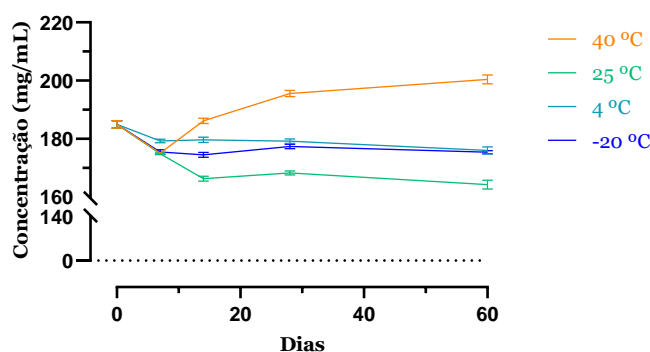


Figura 10 - Concentração de tenivastatina ao longo do tempo, avaliada a quatro temperaturas diferentes ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $40\text{ }^{\circ}\text{C}$), e a tempos diferentes (0, 7, 14, 28 e 60 dias) utilizando a média das concentrações de 3 replicados ($n=3$) de dois lotes independentes ($N=2$).

Adicionalmente, foi avaliada a estabilidade da formulação a cada temperatura individualmente. Para se poder verificar a formação de possíveis impurezas com origem na degradação da tenivastatina, ou a formação da sinvastatina, foram avaliados os cromatogramas com mais detalhe. Na figura 11, para referência de comparação, é possível observar o cromatograma da formulação no *autosampler* durante 24 horas à temperatura ambiente (A), e identifica-se um pico bem definido, TR de 2,2 minutos, correspondente à tenivastatina, sem produtos de degradação consideráveis. Aos 7 dias à temperatura ambiente, os dados de quantificação mostram que a formulação ainda estava estável, mas começaram a surgir picos de pequena dimensão, representantes de possíveis produtos de degradação (não mostrado), o que se intensifica com o passar do tempo (28 dias, Figura 11

- B). Ainda que a área do pico de tenivastatina seja aceitável, esta não pode ser considerada estável, pelo aumento dos picos (TR's superiores ou inferiores) e do seu tamanho, além de apresentar a formação de sinvastatina (TR de 4,2 minutos). De facto pode haver algum produto de degradação no mesmo TR, ou existir alguma evaporação nesta temperatura (mesmo não sendo muito elevada), fazendo com que exista uma diminuição do volume, mascarando a concentração e justificando a manutenção do pico.

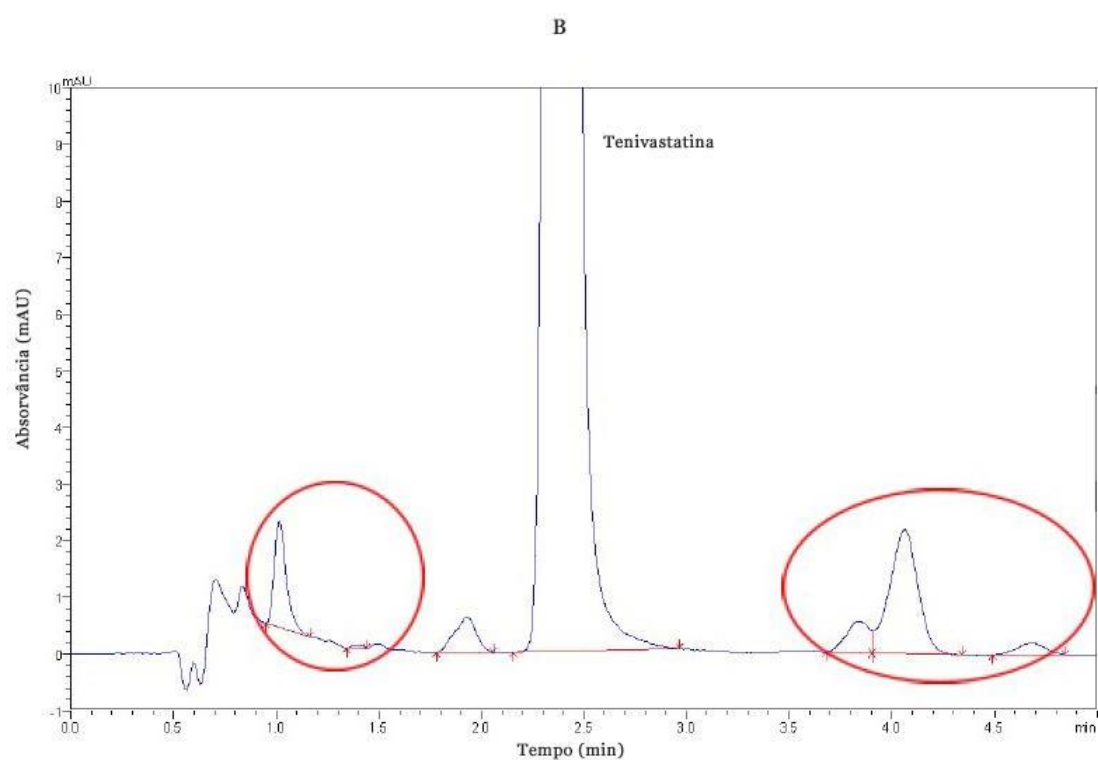
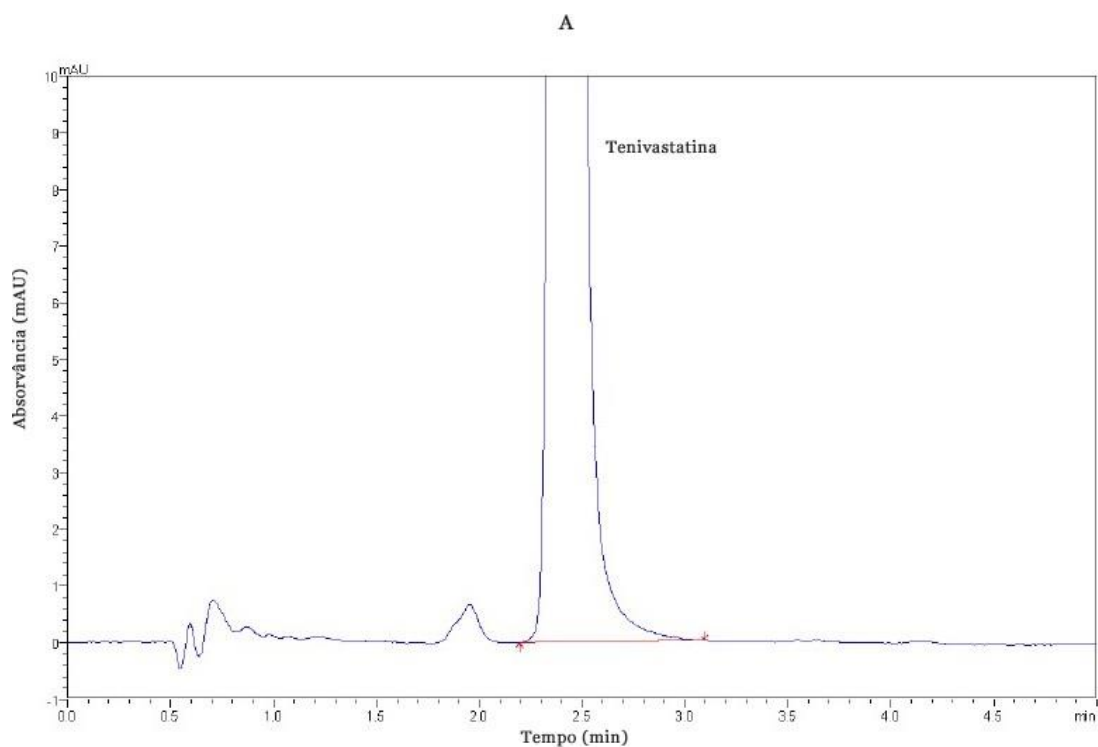


Figura 11 - Cromatograma da formulação no *autosampler* 24h a temperatura ambiente (A) e a 25 °C ao vigésimo oitavo dia (B).

Nos gráficos da figura 12, são apresentadas as análises da formulação após 28 dias, a três temperaturas diferentes, “A” a -20 °C, “B” a 4 °C e “C” a 40 °C, observando-se claramente a influência da temperatura na estabilidade, tendo ocorrido um aumento da quantidade de

produtos de degradação e de sinvastatina, consoante o aumento de temperatura. De facto, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, é possível afirmar que a formulação é estável ao longo de todo o tempo de estudo, pois, segundo a guideline ICH Q1E da EMA (76), não deve existir uma mudança superior a 5% do valor inicial da concentração de fármaco. A $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, a formulação também é estável, mas começa a apresentar irregularidades de forma precoce e apresenta um pico de sinvastatina. As temperaturas de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ocorrem alterações de forma mais acentuada, tornando-se a formulação menos estável num menor espaço de tempo, como expectável. No gráfico C, correspondente à formulação a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e 28 dias, pode verificar-se um aumento da área do pico, bastante conversão a sinvastatina e picos consideráveis de produtos de degradação, não podendo ser considerada estável. Em suma, pode concluir-se que a temperatura ideal de armazenamento é $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, apesar de a mesma se manter estável a outras temperaturas, desde que o tempo fora da temperatura ideal não seja muito diferente dos quais foi demonstrada estabilidade.

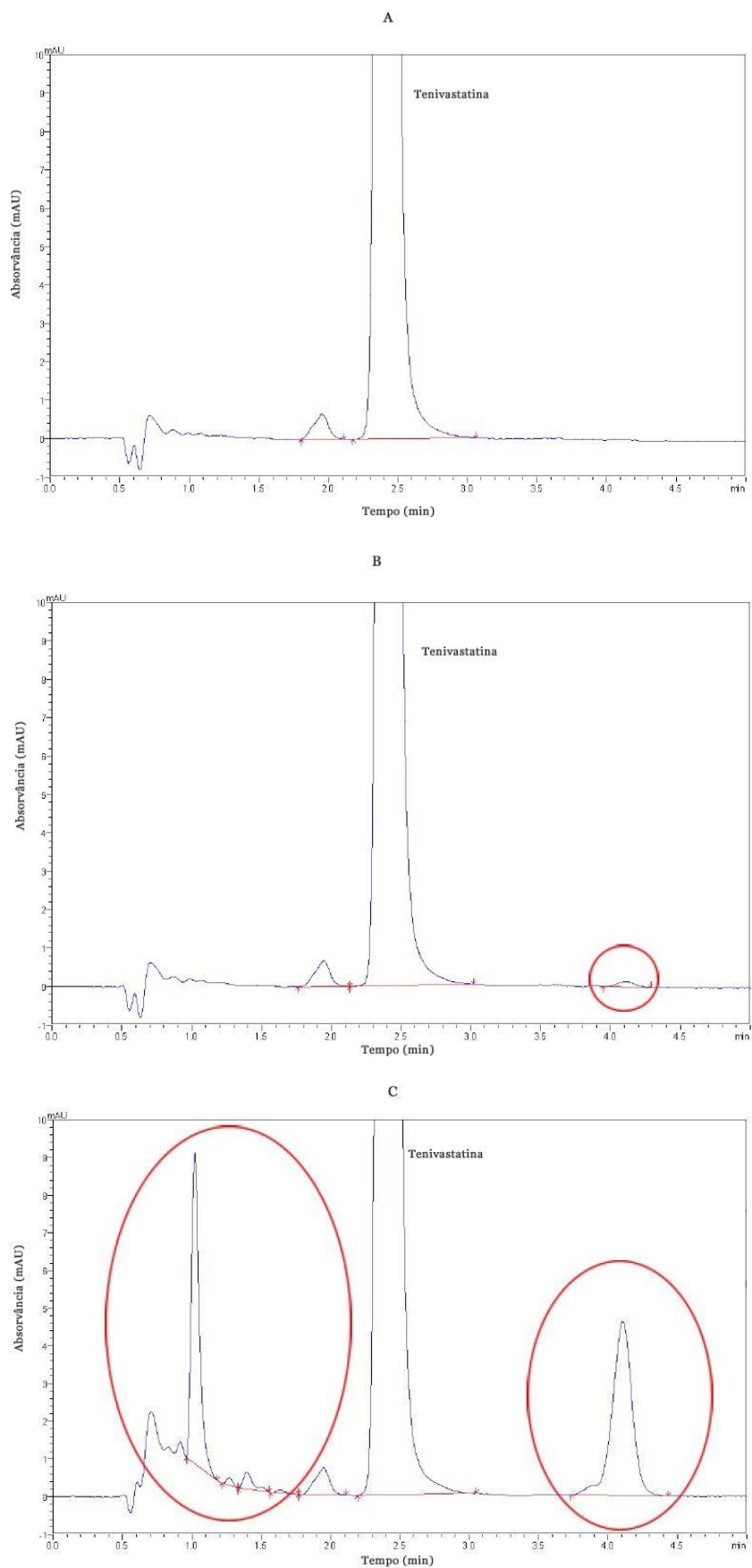


Figura 12 - Cromatogramas da formulação a 28 dias às temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (A), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (B) e $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (C).

5. Discussão

Inicialmente, tinha-se como objetivo preparar uma formulação intranasal de tenivastatina cujos atributos correspondessem ao Perfil de Produto Alvo definido. Para isso começou-se pela preparação de várias formulações teste até à formulação final. O pH da formulação obtido foi um pouco fora do intervalo descrito na literatura como ideal para formulações intranasais, tal como descrito em Deruyver *et. al.* (61), mas sem ultrapassar valores que deverão causar dano à mucosa (acima de 8). No entanto, este é adequado para minimizar a conversão à forma de lactona (sinvastatina). De facto, segundo Nigović *et. al.* (64), o ideal é que o pH se mantenha acima de 6 para impedir esta conversão, o que vai de encontro com o pH obtido na formulação. Além disso, deve ter-se em conta que esta formulação não seria para uso crónico, pelo que o risco associado a infeções na mucosa por valores mais elevados de pH é diminuído.

O valor de osmolalidade final obtido foi considerado como correspondente ao esperado e dentro dos intervalos descritos por Deruyver *et. al.* (61), como ideais para formulações intranasais, pelo que se considerou como um bom valor de osmolalidade.

Após corrigida a osmolalidade efetuou-se também a adição de HPMC, na tentativa de obter uma formulação final com a viscosidade adequada à via intranasal, uma vez que as anteriores se encontravam muito fluidas não sendo compatíveis para esta via. Os resultados de viscosidade obtidos foram superiores aos esperados e não corresponderam a uma viscosidade em repouso adequada à via intranasal, por se apresentarem superiores ao valor de 500 mPa·s, descrito na literatura por Nakamura *et. al.* (66), como o valor limite para a viscosidade ideal de formulações intranasais, apesar do comportamento reológico obtido (reofluidificante) ser o de preferência para este tipo de formulações. No entanto, este valor ($\approx 650-850$ mPa·s) é um bom indicativo para a questão da mucoadesão, por ser elevado. Isto pode ter sido causado pela dispersão aquosa de HPMC a 1% (m/V) por uma interação com o fármaco. Esta limitação pode ser facilmente corrigida diminuindo a percentagem de HPMC na preparação, conforme o descrito no estudo de Pires *et. al.* (72).

Antes de iniciar a avaliação da estabilidade da formulação, teve de se validar o método de HPLC, o que foi feito recorrendo a uma regressão linear ponderada e avaliação da precisão e exatidão interdia e intradia, respeitando as guidelines da EMA e FDA (69,70). Os resultados de estabilidade associados à validação do método também se mostraram positivos logo de início, uma vez que, quando as amostras estiveram no *autosampler* os resultados indicam que independentemente da concentração, num curto espaço de tempo e à temperatura ambiente as amostras se mostraram estáveis. Além disso, também a outras temperaturas

obtiveram-se resultados positivos, principalmente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a qual foi a temperatura na qual as amostras se apresentaram mais estáveis.

No entanto, a estabilidade da formulação desenvolvida foi avaliada a curto prazo (2 meses), não sendo por isso possível fazer uma especulação para a estabilidade a longo prazo. Apesar disto, os resultados obtidos mostram-se positivos, apesar de não ser possível fazer uma comparação destes dados, por falta de estudos da estabilidade da tenivastatina na literatura, sendo esta uma das maiores limitações deste estudo. Além disso, também foi tido em conta a limitação descrita por Gama *et. al.* (63), na questão da assertividade na pipetagem das amostras, e para contornar este problema, foram feitos vários treinos prévios de pipetagem, em diferentes dias, de forma a preparar o utilizador para esta etapa. Quando foi necessário fazer a pipetagem de solventes orgânicos (metanol), também foi utilizada a pipeta adequada (de deslocamento positivo), limitando possíveis erros nesta fase. Outra limitação foi o facto de se terem armazenado as amostras em tubos *ependorf* e não nos recipientes finais de comercialização, limitação também descrita por Gama *et. al.* (63), mas que não foi possível contornar, por falta dos meios adequados quando este trabalho foi realizado, pelo que a evaporação do produto pode ter ocorrido por este motivo, além de possíveis trocas de gases. Uma abordagem possível para tentar aumentar a estabilidade da formulação seria adicionar um agente antioxidante à mesma. Tendo em consideração as amostras de controlo de qualidade preparadas com o padrão de tenivastatina, em comparação com a formulação final preparada através da hidrólise descrita em 3.2.2., é possível notar que o método desenvolvido para a obtenção de tenivastatina para a formulação apresenta menos picos secundários do que o padrão adquirido comercialmente.

6. Conclusão e Perspetivas Futuras

Tendo em conta a necessidade de novos estudos e desenvolver alternativas para a terapêutica atual do AVC isquémico, para minimizar o impacto que esta doença tem na qualidade de vida dos doentes, justifica-se o interesse de explorar novas classes de fármacos para esta patologia, como as estatinas, e de se estudarem outras vias de administração destes fármacos (42,77). Em particular, a via intranasal tem-se mostrado uma excelente alternativa, por ultrapassar problemas, por exemplo, associados à via oral, por ser uma via cómoda para os doentes, possibilitando que não seja necessariamente um profissional de saúde especializado a fazê-la. Além disso, como é uma via não invasiva, permite melhorar a adesão à terapêutica e possibilita uma maior rapidez na atuação dos fármacos, essencial para eficácia do tratamento a curto e longo prazo (78,79).

Os resultados obtidos neste estudo são positivos e encorajadores para futuramente ser possível a criação de uma formulação de tenivastatina para a via intranasal, adequada ao tratamento e recuperação do AVC isquêmico. Os atributos alvo estudados cumpriram, no geral, o objetivo proposto, tendo-se identificado pequenas melhorias que poderiam ser realizadas em estudos futuros: o valor de pH final obtido pode ser melhorado para o valor ideal 6,5. Além disso, os valores de viscosidade podiam ser ligeiramente diminuídos por diminuição da concentração de HPMC.

A validação do método de doseamento de tenivastatina por HPLC foi realizada, podendo este método ser tido em conta em novos estudos de estabilidade da tenivastatina. Também devem ser realizados novos estudos analíticos que permitam identificar todos os produtos de degradação da mesma, designadamente os eventuais produtos de degradação com o mesmo TR da tenivastatina. Além disso, os estudos de estabilidade a curto prazo efetuados neste trabalho também demonstram que a formulação é estável numa temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, pelo menos durante 2 meses. Finalmente, a dosagem de tenivastatina obtida foi elevada, o que é vantajoso e bastante relevante para esta aplicação e indo ao encontro do objetivo inicialmente estipulado.

No entanto, o tempo de avaliação da estabilidade deste trabalho não é suficiente para demonstrar a estabilidade a longo prazo e, por isso, estudos mais robustos, de tempos superiores, devem ser efetuados e explorados, após adição de agentes antioxidantes. Além disso, deve ser efetuada uma melhor caracterização da formulação, realização de estudos farmacocinéticos (por exemplo, estudar a cinética da degradação), farmacodinâmicos e de biodisponibilidade, para futuramente poder compreender o comportamento da formulação *in vivo*.

Neste trabalho, inicialmente, também havia a perspetiva de realizar a síntese de um precursor hidrossolúvel da sinvastatina do tipo éster fosfato. No entanto, designadamente por falta de tempo não foi possível prosseguir com esta síntese, que fica em aberto para futuras investigações. Depois da sua purificação pelas técnicas habituais, tais como recristalização e/ou cromatografia em coluna, e de fazer a caracterização dos compostos através de diversos métodos como ponto de fusão e espectroscopias, seria importante estudar a sua solubilidade aquosa a diferentes valores de pH, bem como a conversão pela fosfatase alcalina e estabilidade em condições de *stress*.

Conclui-se assim que este trabalho pode ser um ponto de partida promissor para novos estudos com tenivastatina, explorando o seu potencial neuroprotetor no AVC isquêmico em administração, através da via intranasal. No entanto, deve ser encontrada uma forma de melhorar a estabilidade da formulação desenvolvida, pois apesar de se terem obtido bons

resultados, é necessário ainda explorar estes estudos a longo prazo e procurar a estabilidade noutras temperaturas. Em suma, pode-se concluir que a formulação desenvolvida é estável a baixas temperaturas e, no geral, possui características adequadas para a via intranasal.

7. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Working together for Health: World Health Report 2006. World Health. 2006;19(3):237.
2. Doutora P, Castro AE. Paula Cristina Rodrigues Cubeiro Acidente Vascular Cerebral: Fatores de Risco. Setembro 2015;
3. Albertson M, Sharma J. Stroke: current concepts. S D Med. 1 de Novembro de 2014;67(11).
4. Jones P WR. Stroke 3: life after stroke, assessment and rehabilitation. . Nursing Times. 2017;114(1):51-4.
5. Buizza C, Enström A, Carlsson R, Paul-Visse G. The Transcriptional Landscape of Pericytes in Acute Ischemic Stroke. 2023;
6. Henrique P, Lavinha P. A importância do pré-hospitalar em Portugal : via verde do acidente vascular cerebral. 2019;
7. Sironi L, Cimino M, Guerrini U, Calvio AM, Lodetti B, Asdente M, et al. Treatment With Statins After Induction of Focal Ischemia in Rats Reduces the Extent of Brain Damage. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1 de Fevereiro de 2003;23(2):322-7.
8. Tiwari R, Pathak K. Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches. J Pharm Pharmacol. Agosto de 2011;63(8):983-98.
9. Maeng J, Lee K. Systemic and brain delivery of antidiabetic peptides through nasal administration using cell-penetrating peptides. Front Pharmacol. 14 de Novembro de 2022;13.
10. Tuo Q zhang, Zhang S ting, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. Med Res Rev. 1 de Janeiro de 2022;42(1):259-305.
11. Boswell K. Stroke: Ischemic and Hemorrhagic. Emergency Department Critical Care. 2020;359-72.

12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 1 de Junho de 2009;40(6):2276–93.
13. SMF Mateus: Cerebral AV. Capítulo I. · 2015
14. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 1 de Maio de 2019;18(5):439–58.
15. Chiarantin GMD, Delgado-Garcia LM, Benincasa JC. UMA NOVA PERSPECTIVA PARA O TRATAMENTO DO AVC. *Nanocell News*. 18 de Fevereiro de 2019;6(2):NA-NA.
16. Yan LL, Li C, Chen J, Luo R, Bettger J, Zhu Y, et al. Stroke. *Disease Control Priorities*. 17 de Novembro de 2017;157–72.
17. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 1 de Abril de 2018;38(2):208–11.
18. SNS. Mortalidade por AVC Isquémico e Hemorrágico — Transparência. 2023. [citado 4 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://shre.ink/DYRc>
19. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 15 de Outubro de 2020;21(20):7609.

20. O U AP, F UC, F EO, O C AC. Epidemiologic Transition of Diseases and Health-Related Events in Developing Countries: A Review. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015;2015(4):150–7.
21. Silva LLM e, Moura CEM de, Godoy JRP de. Fatores de risco para o acidente vascular encefálico. *Universitas: Ciências da Saúde*. 1 de Abril de 2008;3(1).
22. Gottesman RF, Seshadri S. Risk Factors, Lifestyle Behaviors, and Vascular Brain Health. *Stroke*. 1 de Fevereiro de 2022;53(2):394–403.
23. Wilson SE, Ashcraft S. Stroke: Hospital Nursing Management Within the First 24 Hours. *Nurs Clin North Am* 1 de Setembro de 2023;58(3):309–24.
24. Manuel Cardoso Verde R, Francisco José Álvarez Pérez D. Neuroproteção no AVC. 15 de Maio de 2020;
25. Lien P, Deluzio S, Adeyemo J, Langton-Frost N, Lavezza A, Daley K, et al. Development and Implementation of a Standard Assessment Battery Across the Continuum of Care for Patients After Stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 1 de Fevereiro de 2023;102(2S Suppl 1):S51–5.
26. Larson ST, Ray BE, Wilbur J. Ischemic Stroke Management: Posthospitalization and Transition of Care. *Am Fam Physician*. 1 de Julho de 2023;108(1):70–7.
27. Gavaret M, Marchi A, Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of stroke. *Handb Clin Neurol*. 1 de Janeiro de 2019;161:109–19.
28. Patil S, Rossi R, Jabrah D, Doyle K. Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Front Med Technol*. 2022;4.
29. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 13 de Fevereiro de 2020;368.
30. Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2 de Julho de 2017;9(2):102–7.
31. “ Flomin Y V., Malyarov S O., Guryanov V G., Sokolova L. I. Assesement and prediction of affective disorders in patients after cerebral stroke modern measurement scales. *Ukranian Neurological Journal*. 2022 Jul 1;(1-2):24-33”

32. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 19 de Agosto de 2014;88:3–11.
33. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378–87.
34. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol.* 1 de Julho de 2000;86(1):46–52.
35. Vuu YM, Kadar Shahib A, Rastegar M. The Potential Therapeutic Application of Simvastatin for Brain Complications and Mechanisms of Action. *Pharmaceuticals* 2023, Vol 16, Page 914. 22 de Junho de 2023;16(7):914.
36. Fonseca FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol.* Outubro de 2005;85(SUPPL. 5):9–14.
37. Marques FB. Fármacos inibidores da REDUTASE da HMGCOA. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.* 1 de Março de 2001;17(2):141–8.
38. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: A systematic review. *J Stroke.* 1 de Setembro de 2015;17(3):282–301.
39. Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol.* 1 de Junho de 2003;53(6):743–51.
40. Martins Da MA, Santiago C, Fernando Pessoa U. Estatinas: efeitos tóxicos e novas aplicações. 2011;
41. Pedersen TR, Tobert JA. Simvastatin: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(12):2583–96.
42. André J, Patrício M. Estatinas: panorama atual e novas indicações terapêuticas. 1 de Julho de 2014;
43. García-Bonilla L, Campos M, Giralt D, Salat D, Chacón P, Hernández-Guillamon M, et al. Evidence for the efficacy of statins in animal stroke models: a meta-analysis. *J Neurochem.* Julho de 2012;122(2):233–43.

44. Vitturi BK, Gagliardi RJ. Effects of statin therapy on outcomes of ischemic stroke: a real-world experience in Brazil. *Arq Neuropsiquiatria*. 29 de Junho de 2020;78(8):461–7.
45. Béziaud T, Ru Chen X, El Shafey N, Fréchou M, Teng F, Palmier B, et al. Simvastatin in traumatic brain injury: effect on brain edema mechanisms. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2300–7.
46. Gil-Núñez AC, Villanueva JA. Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia: role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1(SUPPL. 1):85–95.
47. Duval D. Effects of Statins on Ischemic Stroke: Neuroprotection and/or Triggering of Apoptotic Damage? *Stroke*. Abril de 2000;31(4):983–91.
48. Shabanzadeh AP, Shuaib A, Wang CX. Simvastatin reduced ischemic brain injury and perfusion deficits in an embolic model of stroke. *Brain Res*. 25 de Abril de 2005;1042(1):1–5.
49. Cimino M, Balduini W, Carloni S, Gelosa P, Guerrini U, Tremoli E, et al. Neuroprotective effect of simvastatin in stroke: a comparison between adult and neonatal rat models of cerebral ischemia. *Neurotoxicology*. Outubro de 2005;26(5):929–33.
50. Hussein NR, Omer HK, Elhissi AMA, Ahmed W. Advances in nasal drug delivery systems. *Advances in Medical and Surgical Engineering*. 1 de Janeiro de 2020;279–311.
51. Pandey V, Gadeval A, Asati S, Jain P, Jain N, Roy RK, et al. Formulation strategies for nose-to-brain delivery of therapeutic molecules. *Drug Delivery Systems*. 1 de Janeiro de 2020;291–332.
52. Han L, Huang Y, Wen J, Bettini R. Modulation of the Blood–Brain Barrier for Drug Delivery to Brain. *Pharmaceutics* 2021, Vol 13, Page 2024. 27 de Novembro de 2021;13(12):2024.
53. Rodrigues M, Ali J, Alves G. Editorial: Intranasal Delivery of Central Nervous System Active Drugs: Opportunities and Challenges. *Front Pharmacol*. 14 de Junho de 2022;13:927812.
54. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci*. 10 de Dezembro de 2008 ;9(S3):1–4.

55. Lee D, Minko T. Nanotherapeutics for Nose-to-Brain Drug Delivery: An Approach to Bypass the Blood Brain Barrier. *Pharmaceutics*. 1 de Dezembro de 2021;13(12).
56. Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, Ferrari F, Gavini E, Rassa G, et al. Nanoemulsions for “Nose-to-Brain” Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2019, Vol 11, Page 84. 17 de Fevereiro de 2019;11(2):84.
57. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal drug delivery: how, why and what for? *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):288–311.
58. Yan X, Sha X. Nanoparticle-Mediated Strategies for Enhanced Drug Penetration and Retention in the Airway Mucosa. *Pharmaceutics* 2023, Vol 15, Page 2457. 13 de Outubro de 2023;15(10):2457.
59. Dua R, Zia H, Needham T. The influence of tonicity and viscosity on the intranasal absorption of salmon calcitonin in rabbits. *Int J Pharm*. 28 de Fevereiro de 1997;147(2):233–42.
60. Aulton BPharm FAAPS FSP FRPharmS ME, Taylor BPharm FRPharmS KM. *Aulton’s Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 2018;
61. Deruyver L, Rigaut C, Lambert P, Haut B, Goole J. The importance of pre-formulation studies and of 3D-printed nasal casts in the success of a pharmaceutical product intended for nose-to-brain delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 de Agosto de 2021;175:113826.
62. Ghadiri M, Young PM, Traini D. Strategies to Enhance Drug Absorption via Nasal and Pulmonary Routes. *Pharmaceutics* 2019, Vol 11, Page 113. 11 de Março de 2019;11(3):113.
63. Sousa FG. Intranasal administration of Simvastatin for Neuroprotection. 30 de Junho de 2022;
64. Nigović B, Mornar A, Sertic M, Nigović B, Mornar A, Sertic M. A Review of Current Trends and Advances in Analytical Methods for Determination of Statins: Chromatography and Capillary Electrophoresis. *Chromatography - The Most Versatile Method of Chemical Analysis*. 24 de Outubro de 2012;
65. Scherließ R. Nasal formulations for drug administration and characterization of nasal preparations in drug delivery. *Ther Deliv*. 1 de Março de 2020;11(3):183–91.

66. Nakamura F, Ohta R, Machida Y, Nagai T. In vitro and in vivo nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers. *Int J Pharm.* 28 de Maio de 1996;134(1-2):173-81.
67. Farmacopeia Portuguesa - IX Edição - INFARMED, I.P.
68. Sohn HM, Hwang JY, Ryu JH, Kim J, Park S, Park J woo, et al. Simvastatin protects ischemic spinal cord injury from cell death and cytotoxicity through decreasing oxidative stress: in vitro primary cultured rat spinal cord model under oxygen and glucose deprivation-reoxygenation conditions. *J Orthop Surg Res.* 27 de Fevereiro de 2017;12(1).
69. Medicines Agency E. 2** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on bioanalytical method validation. 2021;
70. Fda, Cder. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Biopharmaceutics Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Biopharmaceutics Contains Nonbinding Recommendations. 2018;
71. Booth BP, Simon WC. Analytical method validation. *New Drug Development: Regulatory Paradigms for Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics.* 1 de Janeiro de 2016;138-59.
72. Pires PC, Santos LT, Rodrigues M, Alves G, Santos AO. Intranasal fosphenytoin: The promise of phosphate esters in nose-to-brain delivery of poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 5 de Janeiro de 2021;592:120040.
73. Silva SS e V da. Absorção de fármacos através da mucosa nasal. 2016;
74. Manuel A, Cavadas S. FACULDADE DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO.
75. Fernando B. Teste F na Regressão Linear Múltipla para Dados Temporais com Correlação Serial.
76. ICH Topic Q 1 E Evaluation of Stability Data Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON EVALUATION OF STABILITY DATA. 2003;
77. Olímpio J, De Souza T, Marques L, Vianna A. The use of statins in Stroke: a literature review. Vol. 19, *Rev Neurocienc.* 2011.
78. Costa AC de S. Administração intranasal para doenças do cérebro. 1 de Julho de 2014;

79. Capela T, Silva TT, Vicente L, Henrique G, Mendes M, Baptista A. Administração de fármacos por via intranasal – uma alternativa no pré-hospitalar. *Life Saving: Separata Científica*. 2020;7(18):25–31.

Folha em Branco

Capítulo II – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é o principal meio de relação do farmacêutico com o público, sendo este o primeiro lugar ao qual muitos doentes se dirigem para uma primeira opinião quando sentem algum problema com a sua saúde, sendo uma mais-valia para o Sistema Nacional de Saúde, uma vez que permite uma primeira avaliação, sem sobrecarregar os centros de saúde e os hospitais quando não é necessário, mas, por outro lado, encaminhar os doentes aos mesmos quando se verifica esta necessidade (1). Neste sentido, o farmacêutico tem uma posição de extrema importância, pois vai atuar em diversas áreas, como a identificação de pessoas em risco, deteção de doenças precoce, administração de medicamentos, gestão da terapêutica, fornecer informação e aconselhamento personalizado ao utente e promoção de um estilo de vida saudável. É também um local de extrema importância para a formação de qualquer farmacêutico e um passo crucial para o início da sua carreira nesta área (2).

O meu estágio decorreu de 7 de fevereiro de 2022 até 29 de abril de 2022 na Farmácia Simões (FS), sob a supervisão da farmacêutica adjunta e substituta Dr^a Alexandra Feliciano. Durante este período tive oportunidade de contactar com os vários setores de uma farmácia comunitária e também acompanhar ações na comunidade, o que me permitiu pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso.

2. Organização da farmácia

2.1. Farmácia Simões

A FS pertence ao grupo de farmácias A Nossa Farmácia, para realização de serviço de compra, não partilhando qualquer tipo de dados de pacientes, medicação ou recursos humanos entre si, funcionando como uma farmácia independente, exceto no ato de compra. No entanto, existe uma boa relação com as farmácias circundantes, em especial com a Farmácia Gouveia, à qual são encaminhados utentes cujos medicamentos a FS não tenha disponível no momento e vice-versa.

2.2. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Simões está localizada na Calçada do Tojal, 102-A, na cidade de Lisboa. Situada no bairro de Benfica, numa área residencial, que conta com escolas, supermercados e um

lar de idosos, fazendo com que a farmácia tenha um público habitual e sobretudo envelhecido. Encontra-se aberta das 9:00 às 20:00 horas de segunda a sexta-feira, das 9:00 às 19:00 horas aos sábados e encerrada aos domingos e feriados, cumprindo assim o período de funcionamento mínimo semanal disposto pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro. A FS não realiza serviço, sendo este assegurado por outras farmácias. No entanto, as informações necessárias sobre as farmácias de serviço, estão disponibilizadas aos utentes na porta da farmácia e são atualizadas mensalmente (3,4).

2.3. Recursos humanos

A FS é composta por uma equipa diversificada que conta com três farmacêuticas, uma técnica de farmácia, uma técnica auxiliar de farmácia e uma auxiliar de limpeza.

As proprietárias são a Dra. Lina Caetano de Sousa e a Dra. Carla Cristina Mendes, esta última que desempenha simultaneamente a função de diretora técnica. O papel de farmacêutica adjunta e substituta é desempenhado pela Dra. Alexandra Feliciano. Além disso, conta com a Dra. Filipa Saraiva, a técnica Beatriz Mota e a técnica auxiliar Joana Garcia no resto da equipa.

Os deveres da diretora técnica encontram-se legislados no Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, e incluem assumir a responsabilidade sobre todos os atos farmacêuticos praticados, a garantia das condições de segurança e higiene, garantia de prestação de esclarecimentos aos utentes bem como a promoção do uso racional do medicamento. Na sua ausência, a farmacêutica substituta assume este papel e deve manter o bom funcionamento da farmácia (5,6).

2.4. Espaço físico

2.4.1. Espaço interior

A FS é constituída por uma sala de atendimento, um espaço de *backoffice*, uma casa de banho, um gabinete para atendimento ao público, uma sala para a preparação individualizada de medicamentos, que contém um armário com as medicações destinadas à mesma, um armário de gavetas com excessos e produtos de baixa venda e o frigorífico. Existe ainda o gabinete da diretora técnica, no qual se inclui a biblioteca, o laboratório e está exposto o alvará da farmácia e, por fim, o armazém, no qual está inserido o espaço de refeições e são armazenados os excessos de produtos farmacêuticos adquiridos em maior quantidade, produtos sazonais e ainda alguns documentos oficiais de faturação e legislação.

Todos estes espaços são controlados termicamente e é garantida a conservação de todos os medicamentos e produtos e também é garantida a comodidade do utente antes, durante e após o seu atendimento. Além disto, todos os espaços foram construídos conforme o descrito no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, cumprindo todas as especificações da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (5-7).

2.4.1.1. Espaço de atendimento

A sala de atendimento é constituída por quatro balcões, dos quais três estão juntos e um se encontra mais afastado. Neste espaço estão dispostos os serviços prestados na farmácia e os respetivos preços, bem como os preços de todos os produtos expostos.

Atrás dos balcões 1, 2 e 3 encontra-se a maioria dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), limitando o acesso dos utentes aos mesmos e no linear atrás do balcão 4 estão produtos de dermocosmética. O restante espaço é ocupado por outros produtos de saúde como suplementos alimentares, puericultura, podologia, ortopedia, higiene oral e dermocosmética, em diversas gôndolas e prateleiras dispostas pela sala.

Existe ainda uma balança da Glintt, que efetua a pesagem, medição da altura, cálculo de IMC, além de também efetuar a medição da pressão arterial e uma máquina de senhas que facilita um melhor atendimento por parte da equipa.

2.4.1.2. *Backoffice*

O *backoffice* é constituído por um armário de gavetas deslizantes, carrinho de reservas, cestos de arrumação de medicamentos, que facilitam o transporte dos mesmos até ao seu local final, estante de excessos, prateleira com produtos para escoar, um armário de excesso de produtos de maior porte e um para dossiês, bem como uma gaveta com documentos.

É neste espaço que são rececionadas as encomendas e onde se armazenam a maioria dos medicamentos. Além disso, existe um computador no qual estão instalados os programas necessários e uma impressora, um telefone, que permite aos utentes obter informações de forma rápida e evitando a sua deslocação em vão à farmácia e um espaço designado de “selo quebrado”, destinado a que aí sejam colocadas as embalagens que venham danificadas do fornecedor e que serão devolvidas aos mesmos. É neste espaço que também se encontram os contentores de transporte de medicamentos vazios, organizados por fornecedor e a serem diariamente recolhidos pelos mesmos. No espaço entre a sala de atendimento e o *backoffice* encontra-se o contentor da VALORMED e também alguns produtos de ortopedia e nutrição (8).

2.4.1.3. Laboratório

No laboratório da FS são preparados medicamentos manipulados mais simples e preparações extemporâneas, tendo em conta as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho (9). Para este efeito todo o material encontra-se num armário com bancada e as matérias-primas estão quer no armário, quer armazenadas pela farmácia. Este espaço está conjugado com a biblioteca onde estão a farmacopeia e o formulário galénico e prontuário terapêutico. Na preparação dos medicamentos manipulados deve ser feito o registo nas fichas de preparação de medicamentos e devem garantir-se as condições de segurança e estabilidade. O laboratório está devidamente equipado como descrito na Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro (10).

2.4.1.4. Gabinete de atendimento

Na Farmácia Simões existe um gabinete de atendimento ao público que possibilita a realização de diversos serviços interdisciplinares como consultas de nutrição, administração de injetáveis e vacinas, testes à COVID-19, testes bioquímicos e *checks* de saúde. A existência deste gabinete permite que os utentes estejam mais cómodos e que tenham privacidade na realização destes serviços. Neste gabinete encontra-se uma mala de primeiros socorros que pode servir a qualquer espaço da farmácia, um carrinho e um armário com todos os materiais necessários à realização dos serviços aqui prestados, uma marquesa, duas cadeiras e uma balança para pesagem de bebés (8).

2.4.2. Controlo de temperatura e humidade

Para ser mantida a eficácia, estabilidade e segurança de todos os produtos é necessário que a farmácia seja sujeita a um controlo de temperatura e humidade efetuado por termohigrómetros. Um deles encontra-se no frigorífico (modelo Rotronic NT-2) que deve estar a uma temperatura entre 2 e 8 °C, um na sala de atendimento e outro no *backoffice*, ambos do modelo Rotronic HL-1D, que devem estar à temperatura ambiente de 15 a 25 °C, com 70% a 75% de humidade relativa na sala de atendimento e 55% ± 5% no *backoffice*. É efetuada uma verificação destas condições a cada 7 dias no frigorífico e a cada 14 dias nos restantes espaços, pela Dra. Alexandra Feliciano, que garante que nenhuma variação ocorreu e que as sondas se encontram a funcionar corretamente. O resultado é passado por computador, no programa HW4, que gera um ficheiro *Excel* e gráficos de temperatura e humidade ao longo do tempo e estes são armazenados na pasta “Temperaturas” no computador de *backoffice* e impressos periodicamente e colocados no dossiê de temperaturas (8).

2.4.3 Espaço Exterior

No exterior da FS, está disposta uma cruz verde digital, com horário de funcionamento, temperatura, hora e data. Além disso, tem um *layout* com o nome da farmácia, uma placa na parede com as informações sobre a direção técnica, uma montra de vidro, onde se encontram dispostas as informações sobre as farmácias de serviço e atualizações de publicidade, que mudam periodicamente e uma montra digital. Na porta da farmácia, está exposta a informação sobre o livro de reclamações, o horário de testagem à COVID-19 e outras publicidades e informações (5,6).

2.5. Aplicação informática

Durante o meu estágio na FS houve uma transição na aplicação informática usada, uma vez que coincidiu com a mudança no sistema informático do Sifarma 2000 para o atual Sifarma. Apesar desta mudança, no *backoffice* continuamos a usar o Sifarma 2000 e no atendimento ao balcão o novo sistema e o sistema antigo. Este programa permite desempenhar diversas funções quer no atendimento e dispensa de medicamentos como na gestão de encomendas, produtos, faturação e receituário. Uma das suas funcionalidades mais importantes é no atendimento ao público a opção de consulta por parte do farmacêutico de informações científicas sobre as substâncias ativas, composição, interações, precauções e reações adversas possíveis, que permitem um melhor aconselhamento tendo em conta as possíveis patologias do doente. Além disso, podem ainda ser efetuados registos dos utentes que, no caso particular da FS são bastante úteis, pois como os utentes são regulares, permitem ter o registo dos laboratórios que o mesmo costuma fazer, patologias, entre outros. Também é possível efetuar o registo de vacinas no boletim do utente (8).

3. Aprovisionamento e armazenamento

3.1. Aquisição e seleção de fornecedores

O processo pelo qual a farmácia adquire os produtos chama-se aquisição. Realiza-se por meio de encomendas feitas diretamente a distribuidores grossistas selecionados pela farmácia pelas condições que fornecem em relação a preço, qualidade do serviço e garantia de segurança que oferecem (11).

A FS tem três fornecedores, a OCP Portugal, Botelho e Rodrigues e Alliance Healthcare, sendo que a OCP é o principal. Além destes, são feitas encomendas diretamente ao laboratório que podem ser entregues pelos mesmos fornecedores.

3.1.1. Encomendas diárias

As encomendas são feitas consoante o *stock* mínimo e máximo estabelecido para os produtos da farmácia (de acordo com as vendas e atualizados periodicamente conforme necessário) e efetuadas pela diretora técnica ou pela farmacêutica substituta em caso de ausência da primeira. O Sifarma 2000 gera uma encomenda com os produtos que se encontram no ponto de encomenda automaticamente que é revista por quem efetiva a encomenda antes de proceder ao envio eletrónico aos fornecedores (11). Estas encomendas são realizadas na FS geralmente, duas vezes por dia e ao longo do meu estágio pude acompanhar este processo diversas vezes e participar na realização do mesmo.

3.1.2 Encomendas instantâneas

As encomendas instantâneas são as que se realizam conforme a necessidade dos utentes, quando o produto ou medicamento que precisam não se encontra disponível na farmácia. Estas podem ser feitas diretamente aos fornecedores através do Sifarma e neste verificar a disponibilidade do produto, bem como o horário previsto para a sua entrega.

Durante o atendimento pode então criar-se uma reserva no nome do utente, caso este assim o deseje e proceder à encomenda. As reservas podem ficar faturadas ou não faturadas, dependendo da vontade do utente. No caso das reservas faturadas, a informação do produto, fornecedor, data, nome do utente e operador que realizou a reserva é escrita no dossiê dos pagos, destinado a este efeito. No momento da dispensa, o operador que a concretiza deve rubricar no local específico para esse efeito. No caso de medicamentos esgotados, não se procede à faturação da mesma e o utente apenas realiza o pagamento quando recebe o produto(11). Ao longo do meu estágio, durante vários atendimentos efetuei este tipo de encomendas e também realizei dispensa de várias reservas efetuadas por outros colegas.

3.1.3 Via verde do medicamento

A Via Verde do medicamento é uma via excecional de aquisição de medicamentos para os quais existem constrangimentos na sua aquisição e que não têm alternativas terapêuticas. A encomenda dos medicamentos é feita por meio de uma prescrição médica válida. No Sifarma, por exemplo, durante um atendimento em que o profissional de saúde se aperceba que não dispõe do medicamento na farmácia e efetue uma encomenda instantânea, aparece uma sinalização de alternativa para o pedido ser feito por Via Verde, atendendo, em específico, à quantidade de embalagens na prescrição aberta no programa. No fim do pedido, surge um aviso no programa com a opção de imprimir um talão com o pedido por

Via Verde (12). Durante o estágio contactei com esta via, como, por exemplo, na realização de encomendas de medicamentos como o Jardiance 10mg e Trajenta 5mg.

3.2 Receção de encomendas

As encomendas são entregues na farmácia em contentores de plástico selados em conjunto com a fatura e a guia de remessa, ambas contendo a identificação da farmácia, o número de contentores da encomenda e os produtos da mesma. Em cada contentor, para além dos medicamentos e produtos de saúde, existe uma folha e um código de barras identificativos do mesmo, para controlo quer por parte da farmácia, quer por parte do fornecedor. Se os produtos forem de frio, os contentores têm essa indicação (8). No caso da OCP diferem na habitual cor verde passando a ter a cor azul e dentro dos mesmos existe uma caixa de esferovite cinza com os termorreguladores. Podem também ser identificados com uma tampa diferente, de cor azul, em contraste com o contentor verde, como no caso da Alliance. Os contentores provenientes do fornecedor Botelho e Rodrigues são todos vermelhos e no caso da medicação de frio, estes vêm devidamente acondicionados no frigorífico da carrinha do fornecedor, sendo apenas retirada no momento da entrega e prontamente colocada no frigorífico da farmácia. Esta vem acondicionada em sacos próprios agrafados com a informação da medicação tal como nos outros casos. A informação de frio, em todos os casos, vem também por escrito junto dos contentores e na fatura.

A cada pedido efetuado é atribuído um código único que se encontra na fatura e que permite que seja efetuada a receção da encomenda no sistema informático e verificar qualquer erro que possa ocorrer. As encomendas diárias e instantâneas podem ser agrupadas por fornecedor. Além disso, na fatura também se encontram o preço de venda à farmácia (PVF), o preço de venda ao público (PVP) e o imposto sobre valor acrescentado (IVA).

A receção de encomendas é feita através do Sifarma 2000 e inicialmente, devem ser selecionadas as encomendas, através dos respetivos códigos únicos, identificando as faturas correspondentes, a quantidade de embalagens e o valor total da encomenda.

No processo de receção, realiza-se a leitura do código de barras ou código QR, no caso dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), de cada produto e se não for possível esta leitura faz-se a introdução manual do Código de Produto Nacional (CNP). Depois da leitura de todos os produtos, verifica-se o prazo de validade e atualiza-se no sistema informático, se necessário. Além disso, insere-se o PVF de cada um, confirma-se o PVP, no caso de PVP's fixos, verificando o preço impresso na embalagem do produto, podendo ser necessária a sua comparação com outros em *stock*, no caso de atualização de preço. O Sifarma gera automaticamente a margem do produto, podendo ser fixada ou não, no caso de PVP's não

fixos, pode ser alterada para a atribuição do PVP praticado pela farmácia, tendo em consideração o IVA e qualquer bonificação ou desconto associado. Para finalizar o processo, procede-se à verificação da quantidade de embalagens rececionadas e confirma-se a sua correspondência com o número de embalagens enviadas e compara-se os valores de fatura com o valor total rececionado, para confirmação de que o processo foi corretamente realizado (8). Durante o meu estágio tive oportunidade de executar este procedimento várias vezes e também corrigi erros que surgiram, passando por todas as fases da receção de encomendas.

3.3. Devoluções

Existem diversas razões pelas quais podem ter de ser efetuadas devoluções de produtos, entre elas erros de encomenda, como produtos não encomendados ou quantidades superiores às requeridas, produtos retirados do mercado, pedidos de recolha pelo INFARMED ou do titular de AIM e ainda por desistência do utente.

Para efetuar este processo é criada uma nota de devolução pelo sistema informático que identifica o fornecedor, a origem (fatura), o produto, o prazo de validade, o preço e o motivo da devolução. Também deve selecionar-se a data e hora do momento em que se realiza o pedido de devolução e, a seguir, é impresso o original, duplicado e triplicado da nota, que devem ser datados, carimbados e rubricados, sendo que os dois primeiros são entregues ao fornecedor com o produto a devolver e o terceiro deve ser assinado pelo mesmo e devolvido à farmácia, para que, caso a devolução seja aceite, a regularização do valor possa ser feita mediante uma nota de crédito ou com substituição do produto. As devoluções de produtos provenientes diretamente das marcas são feitas pelo mesmo processo, no entanto, quando os delegados das mesmas se dirigem à farmácia podem ser tratadas diretamente com estes. Caso a devolução não seja aceite, o produto é devolvido à farmácia onde é efetuado o registo de quebra, para regularização de *stock* e posteriormente coloca-se no contentor VALORMED (11).

3.4 Armazenamento

Na FS o armazenamento é feito segundo o princípio FEFO – (*First expire – first out*) pelo que os produtos com um prazo de validade mais curto são arrumados à frente daqueles que têm o prazo mais longo (13). No *backoffice*, o armário de gavetas deslizantes está organizado por forma farmacêutica e suborganizadas por ordem alfabética, sendo que primeiro se encontram os comprimidos e cápsulas, depois o que é chamado “protocolo” que corresponde às tiras, lancetas e agulhas para diabéticos, a seguir os aerossóis, gotas orais,

gotas auriculares, supositórios e óvulos, testes (gravidez, ovulação e HIV), pomadas e gotas oftálmicas, transdérmicos, clisteres, injetáveis, ampolas, naturais (suplementos e vitaminas), saquetas, cremes e pomadas e uso externo. As três exceções a esta regra são os fármacos para a disfunção erétil, pílulas e os medicamentos psicotrópicos que estão todos à parte, sendo que os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão reservados num local com fechadura de segurança, separadamente dos restantes e independentemente da forma farmacêutica. Nas gavetas de baixo estão os xaropes, por serem mais pesados e existem ainda duas gavetas para o armazenamento das reservas faturadas. No armário de excessos a organização também é feita por ordem alfabética e prazos de validade e nos lineares da sala de atendimento, todos os produtos são organizados por tipo. No frigorífico encontram-se armazenados todos os medicamentos de frio, organizados de acordo com a sua indicação terapêutica.

3.4.1 Prazos de validade

O controlo de prazos de validade é feito de três em três meses com a supervisão da Dra. Filipa Saraiva. Para este processo é emitida através do Sifarma 2000 uma listagem dos produtos com validade a terminar nos próximos 4 meses. A partir desta listagem, são verificados individualmente e efetuadas correções no programa se necessário. É realizada uma separação daqueles cujo prazo termina em 2 meses e efetuada uma seleção em que alguns produtos podem tentar escoar-se, sendo aplicado um desconto e, acerca dos quais, no momento do atendimento, o utente deve ser informado. Produtos que já não podem ser escoados são devolvidos imediatamente ao fornecedor e caso a devolução não seja aceite o produto é encaminhado à diretora técnica que procede a quebra do produto. Se existir algum produto fora de validade, este é colocado no contentor VALORMED.

4. Dispensa de medicamentos

4.1 Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Os MSRM são assim classificados quando podem constituir um risco para a saúde dos utentes, quando são utilizados sem vigilância médica para o fim a que se destinam ou quando são utilizados para outros fins e também quando são administrados por via parentérica ou quando contém substâncias que ainda não estão suficientemente estudadas. Podem ser classificados como medicamentos sujeitos a receita médica renovável, especial ou restrita. Os de receita renovável são referentes a medicamentos que se inserem em tratamentos prolongados ou doenças crónicas como diabetes e hipertensão, sendo que podem ser dispensados mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica. Os

MSRM especial são os que contém substâncias psicotrópicas e estupefacientes, podendo causar toxicidade, dependência ou serem usados para fins ilegais, já os MSRM restrita são os de uso hospitalar, destinados a patologias que sejam tratadas nesse meio ou em ambulatório e com uma necessidade de vigilância durante o tratamento (14).

As prescrições destes medicamentos devem conter obrigatoriamente a denominação comercial internacional (DCI) do princípio ativo, a forma farmacêutica, a dosagem, apresentação e posologia. Podem também ter uma denominação comercial específica por marca ou nome do titular de AIM no caso de medicamentos com margem, ou índice terapêutico estreito, suspeita de intolerância ou reações adversas de outras marcas, ou laboratórios com a mesma substância ativa. Também pode decorrer em tratamentos superiores a 28 dias (15).

A prescrição deve ser feita por via eletrônica, apresentada na forma de “com papel” e “sem papel” e, excepcionalmente, por via manual. Esta exceção apenas se pode concretizar em 4 situações específicas, sendo estas falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio ou outras situações no máximo até 40 receitas por mês (15).

As receitas eletrônicas “sem papel” são interpretáveis por meio eletrônico e incluem atributos que comprovam a sua autoria e integridade. Os códigos da receita podem ser enviados por SMS, e-mail, por guia de tratamento impressa ou acedidos através da aplicação do Sistema Nacional de Saúde. Para as receitas serem consideradas válidas devem ter o número da receita, local da prescrição, nome e o número de utente, entidade financeira responsável, número de beneficiário e identificação do médico prescritor. As receitas “com papel” são iguais, apenas com o extra da data de prescrição e a assinatura autógrafa do médico (15).

As receitas manuais são realizadas num documento pré-impresso ao qual se adiciona a vinheta identificativa do médico, do local de prescrição, a identificação da exceção que permitiu a prescrição e a data de validade (apenas são válidas por 30 dias). Estas receitas não podem ser escritas com canetas diferentes na mesma folha nem a lápis. Apenas podem conter 4 medicamentos ou produtos de saúde distintos, não ultrapassando o limite de 2 embalagens por produto, nem o total de 4 embalagens por receita, ou no caso de apenas 1 medicamento, apenas 4 embalagens do mesmo (15).

Durante todo o estágio realizei atendimentos com os três tipos de receitas descritos anteriormente. Qualquer um destes atendimentos deve começar pelo esclarecimento e confirmação do doente a quem a prescrição se dirige e se é o próprio a efetuar o levantamento ou se vem por outra pessoa. Seguidamente deve ser perguntado se a pessoa

em questão já tem ficha na farmácia, podendo esta ser criada imediatamente se for o desejo do utente, e caso já tenha, é possível aceder ao histórico de medicação, e poder dispensar ao utente os laboratórios habituais. Além disso, a FS dispõe de um cartão da farmácia em que o utente pode obter descontos e no qual também fica registado o histórico de medicação do mesmo. Se não for o caso, deve sempre ser questionado ao utente se pretende adquirir o medicamento de marca ou genérico e se tem algum laboratório preferencial e deve informar-se o utente sobre o medicamento comercializado que seja similar ao prescrito e que apresente o preço mais baixo e deve ser também informado do direito à escolha na opção do tratamento, sendo que a farmácia tem de obrigatoriamente disponível, no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, do grupo homogéneo correspondente aos cinco preços mais baixos. O código de opção é sempre requisitado pelo sistema quando o utente não escolhe o de custo mais baixo.

Em seguida, caso seja uma receita eletrónica, inserem-se os códigos da receita no Sifarma e aparecem automaticamente quais os medicamentos contidos nela. Se for uma receita manual, o profissional de saúde responsável pelo atendimento deve pesquisar manualmente os medicamentos e produtos de saúde contidos na receita e confirmar com um colega, perguntando o que lê e sem antes mostrar qualquer caixa, para não influenciar o julgamento do outro e assim ter independência no mesmo, para uma melhor abordagem. Outra diferença importante nos dois tipos de receita é na aplicação dos planos de participação, sendo que nas receitas eletrónicas é automaticamente aplicado pelo sistema a participação do SNS e nas manuais deve ser selecionado manualmente.

Depois dos passos anteriores, recolhem-se os medicamentos no *backoffice* e confirma-se com o utente que as caixas correspondem aquelas que foram antes discutidas e procede-se à dispensa.

No momento da dispensa deve ser questionado se a medicação é habitual e revista a posologia de qualquer forma. Se a medicação for nova deve explicar-se ao doente como deve fazê-la, confirmar que foi a mesma que o médico indicou durante o momento da consulta e ainda imprimir as etiquetas de posologia bem como colar nas caixas para que o utente possa sempre lembrar e também, numa situação urgente, qualquer pessoa poder identificar o regime terapêutico. Além disso, o profissional de saúde deve confirmar se as posologias se encontram adequadas quer à idade, quer ao peso do doente, principalmente no caso das crianças e eventuais contra-indicações. Em caso de alguma dúvida por parte do utente relativamente ao explicado pelo médico ou por não informar o mesmo de alguma patologia que possa causar interação deve contactar-se o prescritor e esclarecer a situação.

De cada medicamento que o utente levanta, apenas podem ser dispensadas duas embalagens de medicamentos similares ou quatro de medicamentos similares em dose unitária. No entanto, existem exceções a esta regra, sendo admissível a dispensa de mais embalagens por extravio, perda ou roubo, dificuldade de deslocação à farmácia, duração do tratamento superior ao número de embalagens restritas e ausência prolongada do país [16].

Em caso de receita eletrónica “com papel” ou receita manual, é impresso no verso um documento de faturação que deve ser assinado pelo utente e posteriormente, assinado e carimbado pelo farmacêutico.

4.2 Medicamentos psicotrópicos e estupefacientes

Existem diversas substâncias que estão incluídas na classificação de estupefacientes e psicotrópicos, legisladas pelo Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e as suas alterações (17). Podem ser prescritas em qualquer tipo de receita, mas, quando são prescritas em receita manual, não devem ser acompanhadas de nenhum outro produto na mesma.

Na dispensa destes medicamentos, por meio de qualquer tipo de receita, o Sifarma obriga ao preenchimento de um registo com informações como a identidade do doente, data de nascimento e morada e também a identificação de quem levanta o medicamento, com todas as informações acima descritas e ainda o tipo de documento de identificação, o número, idade e a data de validade do mesmo. No fim do atendimento, é impresso um documento de psicotrópico com os dados da dispensa que deve ser assinado pelo doente e arquivado na farmácia (18). Mensalmente, a diretora técnica, Dra. Carla Mendes, envia as cópias de receitas manuais de psicotrópicos e a listagem do registo de saídas. Anualmente, envia o mapa de balanço de medicamentos contendo substâncias psicotrópicas ou estupefacientes e benzodiazepinas, recorrendo ao Sifarma e e-mail. Estes documentos são enviados ao INFARMED e arquivados na farmácia pelo período de 3 anos, quer digitalmente, quer em papel.

4.3 Planos de participação de MSRM

A maioria dos MSRM são participados pelo SNS de acordo com o PVP dos medicamentos e do escalão em que se encontram, sendo o escalão A – 90%, escalão B – 69%, C – 37% e D -15%. Adicionalmente existem alguns medicamentos com planos específicos associados como o Entresto, Neparvis, Betmiga e Vesomni, dos quais os primeiros têm participação do SNS e um desconto de laboratório associado, enquanto os últimos possuem apenas o desconto. Além disso, também existem planos de participação que podem ser aplicados a medicamentos sujeitos a participação pelo

SNS, com os quais contactei ao longo do meu estágio. Pelo SNS, além do plano normal, existe também o regime de comparticipação a pensionista, assinalado com a letra “R” nas receitas, e no qual existe um extra de 5% no escalão A e 15% nos restantes escalões. Os utentes com ADSE também têm uma comparticipação automática. Além dos planos já descritos, existem ainda regimes especiais para doentes com diabetes, doentes ostomizados e certos medicamentos manipulados (19).

Existem também planos de comparticipação providenciados por entidades que não o SNS, como os CTT, SAMS e SAMS Quadros, Caixa Geral de Depósitos, EDP – Sãvida, Medicare, entre outros. Estes planos têm de ser ativados pelo profissional de saúde que realiza o atendimento, no momento deste e no fim do mesmo é impresso um documento que deve ser assinado pelo utente (20).

4.4. Dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares

Os medicamentos hospitalares são aqueles que, de acordo com a complexidade da doença a que se destinam, são apenas dispensados em hospitais. No entanto, em determinadas circunstâncias em que os utentes cumpram os critérios definidos, estes medicamentos podem ser dispensados nas farmácias comunitárias, que sejam indicadas pelo mesmo [21].

Na FS, este tipo de medicação é dispensado consoante as normas estabelecidas entre os três eixos, utente, hospital e farmácia, pelo que, após confirmadas as circunstâncias do utente, a farmácia passa a receber a medicação do mesmo, periodicamente. Quando esta medicação chega à farmácia, o profissional de saúde deve confirmar que esta vem, de acordo como o descrito na folha de acompanhamento, dentro um saco de plástico, que em determinados casos é um saco preto devido a questões de privacidade do utente e o mesmo deve ser contactado quando a mesma chega. O acompanhamento hospitalar é feito através do Sifarma 2000, no qual, por meio da ficha de utente e do código de acesso, é estabelecida e declarada a medicação dispensada e a quantidade da mesma, e, na presença do utente, verifica-se que estes dados estão corretos. Existe ainda um dossiê na FS com registos dos dados de acompanhamento das medicações dispensadas aos utentes, devidamente assinados e verificados pelos mesmo e pelo profissional de saúde que efetuou a receção e a dispensa (22).

4.5. Linha 1400

A linha 1400 é uma linha de apoio aos utentes e farmácias que teve maior evidência na época da pandemia Covid-19 e que, possibilita a encomenda e pré-reserva de medicamentos,

durante 24 horas, 7 dias por semana. O utente pode contactar a linha 1400, por telefone ou *online*, e o serviço contacta as farmácias por telefone, e-mail ou por *pop-ups* emitidas pelo Sifarma. O utente escolhe a zona preferencial e o raio de proximidade à mesma e também pode escolher a sua farmácia habitual. Após a linha contactar a farmácia, o utente é notificado pela linha e contactado pela farmácia para estabelecer os detalhes da reserva e a sua confirmação e este tem, geralmente, um prazo de 24h (23).

Ao longo do meu estágio, durante alguns atendimentos direcionei o utente a esta linha de apoio e também fui contactado pela linha, pelas formas referidas anteriormente, e efetuei as reservas necessárias.

5. Automedicação e MNSRM

Os MNSRM são medicamentos que não correspondem a qualquer critério dos definidos acima para MSRM e podem ser prescritos por um médico ou adquiridos pelo utente para efeitos de automedicação, que se define pela “utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com o aconselhamento opcional de um profissional de saúde.”, como descrito no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, no qual estão também descritas as situações específicas para automedicação (24).

Dentro desta classe estão também incluídos os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM – EF) que, devido ao ser perfil de segurança ou às indicações terapêuticas, podem apenas ser dispensados em farmácia e seguindo um protocolo específico com as condições para os quais podem ser utilizados sem prescrição médica. São exemplos a hidrocortisona 1% para uso externo e o ibuprofeno 400mg (25).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de perceber que muitos dos utentes que se dirigem à farmácia fazem-no com o objetivo de se automedicarem, pelo que é de extrema importância o papel do farmacêutico neste ponto. Muitos utentes já têm no seu pensamento qual o medicamento que querem comprar, quer seja por uso prévio ou por aconselhamento feito por um profissional de saúde, ou outra pessoa. No entanto, o farmacêutico deve sempre procurar entender quais os motivos para que o utente peça este medicamento em específico e, caso seja necessário, trocar o mesmo para um que vá possibilitar ao utente um efeito mais personalizado ao seu caso e promover o seu uso correto. Outros utentes, procuram, de facto, ser aconselhados por um farmacêutico, expondo o seu problema e os sintomas associados, sendo muito importante que o profissional de saúde avalie a situação e, caso necessário, encaminhe o mesmo ao médico. Além da dispensa destes medicamentos, o farmacêutico

pode e deve também aconselhar medidas não farmacológicas que possam contribuir para uma melhoria dos sintomas do utente.

6. Medicamentos manipulados

A prescrição e preparação de medicamentos manipulados está regulada pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que define estes medicamentos como “qualquer fórmula magistral ou preparação officinal preparada e dispensada sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Uma fórmula magistral define-se como um medicamento preparado segundo uma receita médica específica para o doente a que se dirige e a preparação officinal é o medicamento preparado segundo as instruções da farmacopeia ou do formulário galénico (26).

A preparação deste tipo de medicamentos deve ser realizada pelo diretor técnico ou sob a sua supervisão e antes de aceitar a prescrição o farmacêutico deve verificar se são cumpridas as dosagens da substância ativa e se não existem incompatibilidades nem interações entre os componentes da formulação. Todas as matérias-primas são registadas quando rececionadas na farmácia, bem como os lotes e as quantidades antes e após as preparações. Para todos os medicamentos manipulados deve ser escrita uma ficha de preparação, na qual deve constar todo o processo de manipulação e uma rubrica do operador e do supervisor, neste caso a diretora técnica, em cada passo do mesmo.

Após concluída, a preparação deve ser controlada segundo o descrito na Farmacopeia Portuguesa, neste caso através da avaliação das características organoléticas e outros ensaios. Por fim, define-se um prazo de validade, de acordo com as validades das matérias-primas utilizadas e é também preenchido o rótulo com todas as informações necessárias, como lote (definido conforme o número de preparações efetuadas durante o mês corrente e o ano civil), dosagem, posologia, identificação do doente e da farmácia e condições de conservação do medicamento. A ficha de preparação é carimbada e datada fica arquivada no dossiê de manipulados, na farmácia (9).

Ao longo do decorrer do meu estágio na FS, pude observar a preparação de alguns medicamentos manipulados e também prepará-los, como, por exemplo, uma solução saturada de ácido bórico (Anexo 2). Na FS apenas são preparadas formulações mais simples, sendo que os produtos manipulados mais complexos são terceirizados à Farmácia São Mamede, localizada no Porto e o pedido é feito por e-mail com a prescrição e a data em anexo. No máximo, estes medicamentos são entregues ao utente, aproximadamente, em 48 horas. Além disso, pude também proceder ao cálculo do preço de um manipulado, no caso

uma solução acima referida, com base na quantidade de matérias-primas usadas e o seu respetivo preço e nos honorários da preparação tendo em conta a forma farmacêutica.

7. Dispensa de outros produtos farmacêuticos

7.1. Suplementos alimentares

Na FS existem diversos suplementos alimentares cuja procura tem aumentado cada vez mais. A FS trabalha com algumas marcas como a “Absorvit”, “Arkofarma”, “EasySlim” e “Centrum” e estes encontram-se expostos na sala de atendimento. Estes suplementos destinam-se a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e não devem substituir a alimentação normal do utente. Abrangem diferentes problemas, como insónias, colesterol, fadiga muscular, função da flora feminina, entre outros. Os multivitamínicos e suplementos para a função neuronal também são muito procurados. Além disso, a fitoterapia também tem um papel cada vez mais importante, sendo que muitos utentes procuram estes produtos em situações de gripes e constipações, para alívio da tosse, e também nas situações de insónias (27).

7.2. Produtos de alimentação especial

Os produtos de alimentação especial dirigem-se a determinados grupos de pessoas que têm necessidades nutricionais especiais, doentes com disfagia, doentes com dificuldade motora, diabéticos, pessoas intolerantes ao glúten, doentes cujo metabolismo se encontre com algum tipo de disfunção e lactentes.

Na FS existem algumas marcas nas quais a farmácia confia para aconselhar aos seus utentes com este tipo de necessidades. No caso de problemas de metabolismo, disfagia, diabéticos e intolerantes ao glúten, as marcas “Fresubin”, “Fortimel”, “Resource” são as mais recomendadas e possuem produtos como espessantes e suplementos proteicos que permitem ao utente uma forte suplementação na sua alimentação. Além disso, a FS trabalha diretamente com a marca “Nutrícia” com a qual pode obter produtos mais específicos, caso seja necessário para algum utente.

Para lactentes existem várias fórmulas e fórmulas de transição disponíveis na farmácia, que variam conforme a idade da criança e consoante o caso. Por exemplo, existem fórmulas adaptadas a crianças com problemas gastrointestinais, intolerantes a lactose e fórmulas hipoalergénicas (28).

7.3. Dermocosmética

Os produtos de dermocosmética estão definidos como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com partes superficiais do corpo humano, designadamente, epiderme, sistema piloso, unhas, lábios e órgãos genitais externos com a finalidade exclusiva ou principal de os limpar, proteger, perfumar e modificar o seu aspeto ou corrigir odores” (29).

A FS tem na sua sala de atendimento uma zona alargada dedicada à dermocosmética e higiene íntima. Esta zona inclui os mais diversos produtos dispostos na farmácia de acordo com o seu efeito e também com a sazonalidade. Exemplo destes produtos são protetores solares, cremes para rosto e corpo, produtos capilares, perfumaria e cada marca apresenta várias gamas dedicadas a diferentes tipos de pele. A FS trabalha com marcas como “Nuxe”, “Bioderma”, “A-Derma”, “Ávéne”, “Beauty Pharma”, “Dercos”, “Isdin”, “Neutrogena”, entre outros. Durante o meu estágio pude contactar com diversos produtos quer no atendimento, quer na arrumação dos mesmos na sala de atendimento e na promoção de campanhas associadas.

7.4. Puericultura

Além das fórmulas descritas no ponto 7.2, a FS tem também diversos produtos dedicados a bebés, como papas, chupetas, biberões, toalhetes e produtos de higiene que se adequam melhor à pele sensível desta faixa etária e que permitem aos pais terem uma maior segurança no cuidado dos seus filhos.

7.5. Higiene oral

A manutenção e cuidado da higiene oral é um ponto importante na qualidade de vida dos utentes e por isso na FS existem diversos produtos que são aconselhados aos mesmos. Durante o período de estágio contactei com diversos utentes que pediram aconselhamento sobre como melhorar a sua rotina diária de higiene oral e ainda pude lidar com problemas como aftas, sensibilidade gengival e problemas com o hálito, para os quais existem na farmácia diversas soluções adaptadas à idade e também à disponibilidade financeira de cada utente.

7.6. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário estão definidos como “toda a substância ou associação de substâncias que tem propriedades curativas ou preventivas de doenças ou dos seus

sintomas, em animais ou que possa ser administrada no animal para estabelecer um diagnóstico e que possa estabelecer uma ação farmacológica, metabólica e imunológica e corrigir ou modificar funções fisiológicas.” Estes medicamentos são regulados pelo Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Existem medicamentos de uso veterinário sujeitos a receita médica, como desparasitantes internos e pílulas animais e medicamentos não sujeitos a receita médica, como alguns desparasitantes externos e suplementos alimentares (30).

Na FS é efetuada a dispensa de medicamentos com receita médica veterinária e desparasitantes, no entanto, não existe uma elevada procura de medicamentos mais específicos. De qualquer forma, existe uma boa relação com o Centro Veterinário Tantas Patas, localizado no mesmo bairro e ao qual a FS fornece medicações regularmente.

7.7. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos são definidos em decreto-lei (Decreto-lei n.º 145/2009, de 17 de junho) como qualquer aparelho, equipamento, *software*, instrumento, material ou artigo usado para diagnóstico ou fins terapêuticos e que o seu efeito não seja alcançado farmacologicamente, imunologicamente ou metabolicamente.

Estes são classificados de acordo com o grau de risco associado ao seu uso. Esta classificação tem em conta vários critérios: tempo de contacto com o organismo, vulnerabilidade do corpo humano, invasibilidade do dispositivo, finalidade do mesmo e os órgãos afetados. Assim sendo, dividem-se em quatro classes, I, IIa, IIb e III, sendo que a I representa o menor risco e a III o maior risco (31).

Na FS existem diversos tipos de dispositivos médicos como, testes HIV, testes de gravidez, câmaras expansoras, boiões assépticos, DIU's, pensos e compressas, entre outros. Durante todo o estágio tive oportunidade de dispensar todo o tipo de dispositivos acima descritos, principalmente pensos e compressas, boiões assépticos e testes de gravidez.

7.8. Homeopáticos

Os produtos homeopáticos são obtidos a partir de substâncias designadas de matérias-primas homeopáticas ou cepas homeopáticas de acordo com o processo de fabrico descrito numa farmacopeia (32). A FS trabalha principalmente com a marca “Boiron” que apresenta soluções para diversas áreas da saúde.

8. Serviços farmacêuticos da FS

A Farmácia Simões dispõe de diversos serviços farmacêuticos para além da rotina diária de dispensa de medicamentos. Ao longo do estágio pude assistir à execução de todos, à exceção da consulta de nutrição, entretanto adquiri conhecimentos sobre todos eles.

8.1 Check saúde

O serviço de *check* saúde, consiste na avaliação de parâmetros bioquímicos como pressão arterial, colesterol e glicémia. Na FS existe uma máquina direcionada à medição da pressão arterial, porém esta medição também pode ser efetuada por um profissional de saúde no gabinete. Qualquer um destes parâmetros é registado num cartão fornecido ao utente para que o mesmo possa acompanhar as suas medições e, caso tenha de se dirigir a uma farmácia que não a FS, os colegas também possam verificar os registos anteriores e em caso de o utente se dirigir ao médico, quer em urgência ou consulta, também se possa fazer acompanhar deste registo (8).

8.2 Testagem COVID-19

Durante o meu estágio, a pandemia de COVID-19 estava ainda numa fase de propagação muito elevada, pelo que o serviço de testagem à COVID-19 tornou-se essencial em qualquer farmácia. Nesta altura, este serviço realizava-se por ordem de chegada e com uma senha específica e era participado pelo SNS a 100%. Depois da fase mais crítica desta doença, este serviço continuou em vigor, no entanto, deixou de existir uma ordem específica e os utentes continuaram a usufruir de uma participação a 100%, desde que realizassem 4 testes por mês (33).

8.3 Consultas de nutrição

O serviço de nutrição da FS divide-se em dois tipos de consulta, sendo o primeiro correspondente à consulta de dieta “*EasySlim*”, que decorre no período da manhã às sextas-feiras, mediante marcação e o segundo, corresponde à consulta de nutrição clínica, o qual decorre no mesmo horário. O tempo e o valor da consulta diferem, bem como as suas especificações.

8.4 Administração de vacinas e injetáveis

Nas farmácias é possível administrar injetáveis e vacinas que não estejam incluídas no plano nacional de vacinação e a administração é realizada apenas por farmacêuticos com

formação reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. Estes medicamentos devem ser administrados num gabinete que possua as condições de privacidade e segurança para o utente e deve ter todo o material necessário para estas administrações (34).

O registo destes medicamentos é feito no Sifarma durante o atendimento e devem ser registadas várias informações como o nome do utente, o seu número de utente, o lote e CNP e dose do produto e por fim é feita a validação de condições de segurança, que inclui esclarecer com o utente algumas questões relativamente à medicação habitual e alergias. Depois da administração, o utente aguarda na sala de atendimento um período de 15 minutos, para garantir que nenhuma reação adversa ocorreu.

8.5 Mini faciais

O serviço de “Mini Faciais” é uma parceria da FS com várias marcas de produtos de dermocosmética, principalmente com a marca “Nuxe” e também “Lierac”, que decorre em diversas alturas do ano. Estas ações decorrem durante um dia, por exemplo, nas alturas festivas, com a delegada da marca presente que promove os seus conhecimentos pelos seus produtos e faz aplicação e testes nos utentes que assim o desejem. No mesmo dia, são aplicadas algumas promoções e descontos nas marcas que promovem a ação.

8.6 Preparação individualizada de medicamentos

A preparação individualizada de medicamentos (PIM) é um serviço que proporciona aos utentes uma maior comodidade e facilidade na adesão à terapêutica e de extrema importância para doentes que têm dificuldade em gerir a própria medicação e que não têm ninguém que o possa fazer por si. É proporcionado um esquema de medicação individual e semanal que com indicação dos momentos em que o utente toma medicamentos (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, entre outros) (35).

A Farmácia Simões dispõe de uma sala para este efeito onde existe uma máquina para o auxílio neste tipo de preparações, da marca Fagor Healthcare, que funciona com o *software* Medical Dispenser ligado a um computador. Este serviço é usufruído por vários utentes da farmácia e também existe um protocolo para este serviço com um lar. Este serviço é da responsabilidade da Dra. Alexandra Feliciano e ao longo do estágio tive oportunidade de assistir e aprender e realizar o mesmo.

9. Faturação e receituário

Na FS, no fim de cada mês procede-se à conferência do receituário e ao fecho da faturação, responsabilidade da técnica de farmácia Beatriz Mota. Na conferência de receituário verificam-se as receitas manuais e receitas eletrónicas “em papel” (medicamento prescrito e medicamento dispensado, data de dispensa, carimbo da farmácia e assinatura do utente e do farmacêutico) e, no caso de todas as dispensas serem conformes, conferido automaticamente pelo Sifarma em cada atendimento e posteriormente, de forma manual, a farmácia recebe a totalidade do valor participado, correspondente às diversas entidades responsáveis pelo mesmo. As receitas são organizadas por entidade e por lote e cada lote é constituído por 30 receitas. Depois do fecho de lote, procede-se à impressão do Verbetes de Identificação de Lote, posteriormente carimbado e anexado ao lote, no qual consta o número de receitas, número de embalagens participadas, o PVP total, o preço a pagar pelo utente e o valor de participação (36).

Algumas entidades pagam a participação diretamente pela emissão de uma fatura carimbada, datada e rubricada e outras requerem a emissão do documento Relação Resumo de Lotes (RRL). No início do mês seguinte, todas as faturas são enviadas por via eletrónica, mas existem entidades que, para além da mesma, exigem o envio em papel. Além da fatura, também são enviados os Verbetes de Identificação de lote, o RRL, a guia da fatura e os talões da mesma, se aplicável. A faturação divide-se em duas partes, de acordo com as entidades às quais será enviada. Estas são as Associações Regionais de Saúde (ARS) e a Associação Nacional de Farmácia (ANF) e o envio é feito através dos CTT, dentro dos prazos estabelecidos (37) Para a ANF, a fatura e o RRL são emitidos em quadruplicado, em que três de cada seguem para a ANF e um de cada fica na farmácia. O mesmo não acontece com a ARS, uma vez que o RRL é emitido em duplicado, um para a entidade, outro para a farmácia e no caso das faturas, as mesmas são emitidas em quadruplicado e uma para a ARS, uma para a farmácia e, por fim, duas vão para a contabilidade.

Durante o meu estágio, pude acompanhar e ajudar neste processo, de verificação das receitas e pude entender, que em caso de existir alguma inconformidade, seja detetada imediatamente pela responsável ou, futuramente, pela entidade, que pode devolver a receita à farmácia, a qual dispõe de um prazo para corrigir, se possível e no caso de não ser possível, se assumir o erro, não deixando perpetuar o mesmo, e não receber a respetiva participação, processo do qual apenas tomei conhecimento durante este período de aprendizagem.

10. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e prazo, através do SIGREM (Sistema Integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos). Nas farmácias existem contentores VALORMED nos quais podem ser colocadas as embalagens vazias e medicamentos. No entanto, existem diversos itens que não podem aqui ser colocados como seringas e canetas com agulhas, agulhas e material cortante, termómetros, material de pensos e cirúrgico, produtos químicos e detergentes, aparelhos eletrónicos, pilhas e radiografias, sendo que para as últimas existem campanhas de recolha em alturas específicas (38).

Na FS a recolha é feita através do Sifarma 2000 no qual se acede a *backoffice*, depois recolha de produtos e VALORMED. Lê-se o código de barras do contentor, “código para leitura e registo informático obrigatório” e é escolhido o fornecedor que fará a recolha, que no caso da FS é sempre a OCP. Em seguida imprime-se um talão que é anexado ao contentor e deve ser assinado pelo farmacêutico e pelo armazenista que faz a recolha. Na FS geralmente existem dez contentores em *stock* e dois em uso, sendo que um serve aos utentes e o outro encontra-se na sala de preparação PIM.

11. Farmacovigilância

O principal objetivo da Farmacovigilância é melhorar a segurança dos medicamentos pela deteção, avaliação e prevenção de reações adversas dos mesmos. O Sistema Nacional de Farmacovigilância divide-se em dez Unidades Regionais de Farmacovigilância e a região de Lisboa é abrangida pela Unidade Regional de Lisboa, Setúbal e Santarém e é a esta que são reportadas as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) detetadas na FS. As RAM podem ainda ser notificadas através do portal RAM, através do *website* do INFARMED, ao qual tanto utentes como profissionais de saúde podem aceder e notificá-las o mais breve possível (39).

Durante o meu estágio pude contactar com um caso específico em que o doente iniciou o tratamento com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina II (IECA), neste caso, o Lisinopril e deu-se umnexo causal de relato de tosse. O caso foi reportado ao médico e ao INFARMED e, apesar de já ser um efeito conhecido, foi relatado para poderem ser feitas atualizações na frequência desta RAM.

12. Formações e rastreios

Durante o meu estágio na FS pude contactar com diversas ações de formação aos profissionais de saúde, bem como ações de rastreio promovidas pela FS aos utentes. Ao longo dos vários meses de estágio tive formação com várias marcas de produtos farmacêuticos em que os delegados das mesmas se dirigiam à farmácia como, por exemplo, as marcas “Elás”, “Vicks”, “Ilvico”, “Dextazin”, “Bepanthene”, entre outros, ou cuja formação foi dada *online*, como no caso da marca “Pileje”. Além disso, tive também oportunidade de participar numa formação da “Uriage”, no Complexo Art's Business & Hotel Center.

A FS, em conjunto com a Universidade de Lisboa, também promoveu durante o meu estágio uma ação de rastreio no mercado de Benfica, com o intuito de promover um estilo de vida saudável, na qual tiveram um papel mais preponderante os alunos de Desporto e na medição de parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol e pressão arterial cuja ajuda da FS foi essencial. Esta ação de rastreio permitiu-me uma excelente aprendizagem e também pôr em prática conhecimentos adquiridos no curso.

13. Casos práticos

Neste capítulo serão descritos três casos práticos que pude presenciar no meu estágio e aos quais os nomes atribuídos aos utentes serão fictícios.

13.1 Caso prático 1

No dia 20 de fevereiro de 2022, a utente Maria Alice Pires dirigiu-se à Farmácia Simões para comprar a sua medicação habitual. A utente possui ficha na farmácia e é habitual fazer as suas compras de medicação e produtos de saúde na FS. Neste dia, a D. Maria Alice pretendia obter uma Atorvastatina 20mg, que faz já há 3 anos, mas não tinha consigo a prescrição médica nem no formato de SMS, nem a guia de tratamento, pelo que pediu para levar a medicação e depois levar à FS a respetiva receita.

A utente foi informada que não poderia ser dispensado o medicamento e questionei se tinha acesso à aplicação do SNS, a qual me respondeu que não. De seguida, perguntei à utente se tinha consigo o seu telemóvel e o seu cartão de cidadão, pois poderia aceder através do *website* do SNS às suas receitas médicas. Através da data de nascimento, número de utente e um código enviado para o telemóvel da mesma, pude aceder às receitas e dispensar o medicamento pretendido pela utente. Além disso, dei à mesma a receita impressa, para

poder ter acesso à mesma e poder verificar as quantidades de cada medicamento que tinha ainda naquela prescrição médica.

13.2 Caso prático 2

No dia 15 de março de 2022, a Sra. Ana Paula dirigiu-se à FS com o intuito de expor os sintomas de febre, tosse e dores musculares e rinorreia. Foi questionado há quanto tempo duravam os sintomas, qual o tipo de tosse, seca ou com expetoração e se já tinha efetuado algum tipo de automedicação antes de se dirigir à FS. A Sra. Ana Paula não soube explicar o tipo de tosse que tinha, no entanto, depois de mais algumas questões, chegou-se à conclusão de que era tosse com expetoração e após avaliar todos os sintomas foi proposto à mesma a realização de um teste à COVID-19 para despiste.

O teste foi realizado pela Dra. Alexandra Feliciano, ao qual pude assistir, devidamente equipado, e que teve resultado positivo. Foi então aconselhado à utente o uso de máscara e o seguimento das recomendações da DGS e recomendada a toma de Griponal bem como de um xarope para a tosse com expetoração como o BisolNatural 2 em 1, porém a utente optou apenas por comprar o Griponal por ser o mais “importante” por razões do foro económico.

13.3 Caso prático 3

No dia 28 de março de 2022 o Sr. Jorge Medeiros e a sua filha dirigiram-se à farmácia para comprar as suas medicações habituais. Além disso, a filha do Sr. Jorge referiu durante o atendimento que não conseguia estar com o pai sempre em casa e que notou que este se sentia baralhado com alguns medicamentos e quais as posologias a exercer. Inicialmente foi explicado à mesma e revisto com os dois as posologias e quais os medicamentos que o Sr. Jorge toma e depois foi proposto à mesma a aderência ao serviço PIM disponibilizado pela FS como uma forma de ajuda e para minimizar possíveis erros de medicação que pudessem provocar algum dano na saúde do utente, ao qual a filha decidiu aderir. Deu-se então seguimento ao processo, pedindo o contacto do médico, as medicações que o utente tem em casa, as guias de tratamento e garante-se que o utente não fique sem nenhuma medicação no dia, para depois começar a levar as suas medicações semanalmente.

14. Conclusão

Em suma, o estágio em farmácia comunitária permitiu-me ter uma visão alargada do trabalho e vivências de um farmacêutico nesta área, que se encontra muito focada e direcionada ao utente e à melhoria do seu dia a dia e da sua qualidade de vida. É de salientar a importância do farmacêutico no aconselhamento e na promoção do uso correto dos

medicamentos e ainda na relação de proximidade com alguns utentes que lhes permite sentirem que têm um apoio sempre presente.

O estágio permitiu-me melhorar os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e também ter uma nova aprendizagem que foi possível graças à equipa da FS que me acolheu e ensinou-me novos aspetos da profissão, tornando-se uma mais-valia para o meu desenvolvimento como futuro profissional de saúde.

15. Referências bibliográficas

1. A Farmácia Comunitária [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Regulamento n.º 1015/2021 [Internet]. Diário da República. 2021 [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>
3. Portaria n.º 277/2012 [Internet]. Diário da República. 2012 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/277-2012-175991>
4. Portaria n.º 14/2013 [Internet]. Diário da República. 2013 [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/14-2013-588815>
5. Decreto-Lei n.º 307/2007 [Internet]. Diário da República. 2007 [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
6. Decreto-Lei n.º 171/2012 [Internet]. Diário da República. 2012 [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/171-2012-179072>
7. Deliberação n.º 1502/2014 [Internet]. Diário da República. 2014 [cited 2023 Jan 10]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1502-2014-55031018>
8. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2009 [cited 2023 Jan 11]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
9. Portaria n.º 594/2004 [Internet]. Diário da República. 2004 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875>
10. Deliberação n.º 1500/2004 [Internet]. Diário da República. 2004 [cited 2023 Jan 13]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393>

11. Norma. Norma Geral Sobre o Medicamento e Produtos de Saúde - BPF [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2015 Apr [cited 2023 Jan 16]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_geral_sobre_o_medicamente_e_produtos_de_saude_165355005ab148048a252.pdf
12. Protocolo Via Verde do Medicamento [Internet]. INFARMED. 2018 Apr [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/03/INFARMED-Protocolo-Via-Verde-Medicamento.pdf>
13. Diretrizes Gerais de Armazenamento [Internet]. Logistics Cluster. 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://log.logcluster.org/pt-pt/diretrizes-gerais-de-armazenamento>
14. Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto [Internet]. INFARMED. 1994 Aug [cited 2023 Jan 18]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/044_DL_209_94_VF.pdf
15. Normas relativas à prescrição de medicamentos [Internet]. INFARMED. 2019 Oct [cited 2023 Jan 19]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28doddbob7872
16. Normas relativas à dispensa de medicamentos [Internet]. ACSS, IP. 2018 Apr [cited 2023 Jan 20]. Available from: https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/11/Normas_Dispensa_V5-0_20180503.pdf
17. Decreto-Lei n.º15/93 [Internet]. Diário da República. 1993 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>
18. Portaria n.º 224/2015 [Internet]. Diário da República. 2015 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/224-2015-69879391>
19. Decreto-Lei n.º97/2015 [Internet]. Diário da República. 2015 [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2015-108117229-108117309>
20. Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde [Internet]. INFARMED. 2019 [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+Medicamento+2019/b2e448a8-dc71-c2e8-a93a-f0cbef7ad6eb?version=1.0>

21. Norma Geral Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Proximidade [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2023 [cited 2023 Jan 25]. Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/consulta_publica/marco_2023/00_nge_00_001_01_norma_dispensa_proximidade_consulta_publica_vf.pdf
22. Operação Luz Verde [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2020 May [cited 2023 Jan 25]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf
23. Linha 1400 [Internet]. ANF. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.1400safe.pt/>
24. Despacho n.º 17690/2007 [Internet]. INFARMED. 2007 Jul [cited 2023 Jan 26]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
25. Lista de DCI - MNSRM-EF [Internet]. INFARMED. [cited 2023 Jan 27]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
26. Decreto-Lei n.º 95/2004 [Internet]. Diário da República. 2004 [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
27. Suplementos Alimentares – DGAV [Internet]. DGAV. 2023 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
28. Alimentos para Grupos Específicos – DGAV [Internet]. DGAV. 2021 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/alimentos-para-grupos-especificos/>
29. Cosméticos [Internet]. INFARMED. 2018 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
30. I Série n.º 209 [Internet]. Diário da República. 2009 Oct [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://files.dre.pt/gratuitos/1s/2009/10/20900.pdf>

31. Decreto-Lei n.º 145/2009 [Internet]. Diário da República. 2009 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2009-34519175>
32. Medicamentos Homeopáticos [Internet]. INFARMED. [cited 2023 Feb 2]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/informacao-tematica/-/journal_content/56/15786/1472939?tagName=outras-campanhas
33. Testagem à Covid-19 [Internet]. Município de Lisboa. 2021 [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.lisboa.pt/atualidade/noticias/detalhe/camara-de-lisboa-lanca-programa-de-testagem-gratuita-nas-farmacias>
34. Administração de Medicamentos Injetáveis e Vacinas [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2020 [cited 2023 Feb 3]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/30_nge_04_001_01_administracao_de_medicamentos_injetaveis_e_vacinas_1435366464618bc6de8bc21.pdf
35. Norma Geral -Prescrição Individualizada da Medicação (PIM) [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2018 Jun [cited 2023 Feb 3]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_para_a_preparacao_individualizada_de_medicao_6429792975b4764a80b16d.pdf
36. CCF [Internet]. [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.ccf.min-saude.pt/>
37. Centro de Controlo e Monitorização do SNS [Internet]. SPMS . [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/centro-de-controlo-e-monitorizacao-do-sns/>
38. VALORMED - Quem Somos [Internet]. VALORMED. 2023 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://valormed.pt/quem-somos/>
39. Farmacovigilância [Internet]. INFARMED. [cited 2023 Feb 5]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia

Folha em Branco

Capítulo III - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar é um conjunto de serviços farmacêuticos que estão integrados com equipas multidisciplinares envolvidas na aquisição e gestão dos medicamentos, na sua preparação e na sua distribuição pelas enfermarias e blocos operatórios. Tem um papel muito importante na informação clínica científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na monitorização de ensaios clínicos e na avaliação de novas terapêuticas.

A farmácia hospitalar é liderada por um diretor técnico farmacêutico que assume a responsabilidade sob as várias fases do circuito do medicamento no hospital e na terapêutica administrada aos doentes internados no mesmo (1).

O meu estágio foi realizado nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira (CHUCB) no período de 4 de maio a 1 de julho, sob a orientação da Doutora Olímpia Fonseca. Durante este período tive oportunidade de contactar com os diferentes setores dos serviços farmacêuticos do CHUCB, desde o Setor de Aquisição e Logística, Setor de Farmacotecnia, Setor de Dose Unitária e Setor de Ambulatório. Ao longo do presente relatório serão descritos os serviços farmacêuticos, bem como os diversos setores que compõem a farmácia hospitalar do CHUCB e a minha experiência ao longo deste período.

2. Serviços farmacêuticos do CHUCB

2.1. Horário e recursos humanos

Os serviços farmacêuticos (SF) do CHUCB funcionam diariamente em regime de presença física entre as 09 e as 22 horas e em regime de prevenção das 22 às 09 horas do dia seguinte, assegurando uma assistência a tempo inteiro ao serviço hospitalar.

Na farmácia hospitalar do CHUCB colaboram vinte e seis profissionais, dos quais dez farmacêuticos, oito técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), sete assistentes operacionais (AO) e um assistente técnico, cada um com as suas funções e responsabilidades designadas numa ficha que lhes corresponde. Dispõem ainda dos Procedimentos Internos e Operativos, que devem estar sempre atualizados, para poder garantir a padronização e qualidade dos serviços prestados e ainda *guidelines* nacionais e internacionais para o funcionamento das farmácias hospitalares. A farmácia encontra-se sob a direção técnica da Doutora Olímpia Fonseca, responsável por orientar toda a equipa e por garantir o bom

funcionamento dos serviços farmacêuticos e cumprimento de todos os procedimentos e *guidelines*.

2.2. Espaço da farmácia

O CHUCB é constituído pelo Hospital Pêro da Covilhã e pelo Hospital do Fundão e abrange toda a população destes dois concelhos e arredores. A farmácia hospitalar do CHUCB é constituída por diversos espaços, alocados à respetiva função a que se destinam. Todos os espaços têm um controlo de temperatura e humidade que prevê a segurança de todos os medicamentos armazenados e todos os equipamentos utilizados quer na preparação, quer na distribuição dos medicamentos pelas enfermarias, são calibrados de tempo a tempo e têm um plano de manutenção individual que garante o seu bom funcionamento.

2.3. Sistema informático

Todos os setores são auxiliados pelo Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), desenvolvido pela Glintt. O sistema permite um acompanhamento do circuito do medicamento, desde a realização de encomendas, consulta em armazéns, validação de prescrições com permissão para observações do farmacêutico direcionadas ao médico prescriptor e imputação de medicamentos a serviços ou a doentes e armazena toda a informação em suporte eletrónico desde 2004. Este sistema é compatível com o SPMS, *software* de serviços partilhados do Ministério da Saúde e que facilita a interação e partilha de informações com os outros profissionais de saúde do hospital, respeitando a proteção de dados de todos os doentes.

3. Setor de gestão e logística dos serviços farmacêuticos

A maior responsabilidade do setor de gestão e logística dos SF do CHUCB é garantir que todos os medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde são entregues em boas condições e nos horários previamente estipulados. Além disso, são também funções deste setor a seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos mesmos, em articulação com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH). Os farmacêuticos que trabalham diariamente neste setor estão integrados na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e têm como dever auxiliar na seleção dos medicamentos pertencentes ao Guia Terapêutico do CHUCB e excluir os não necessários. Durante o meu estágio neste setor, fui orientado pelo Doutor João Ribeiro.

3.1. Seleção e aquisição de medicamentos

Ao longo dos anos, diversos produtos e medicamentos surgiram no mercado e por isso os hospitais têm de selecionar aqueles que ofereçam melhores cuidados aos seus doentes. Esta seleção é feita com base no Formulário Nacional do Medicamento (FNM) e é feita de acordo com as necessidades dos doentes, no entanto, podem existir medicamentos fora do mesmo pelo que a CFT pode fazer adendas ao FNM e assim adicionar outros medicamentos ao seu Guia Farmacoterapêutico (2). A adenda deve ser feita tendo em conta o impacto na vida dos doentes e custos fármaco-económicos. O papel do farmacêutico neste processo é fundamental, uma vez que, sendo parte da CFT pode sinalizar à mesma, oportunidades de introdução de novos fármacos e elaborar estudos acerca do seu impacto económico para futura inclusão no Guia Farmacoterapêutico, além de também avaliar alternativas a fármacos já existentes no Guia que tenham uma melhor efetividade, considerando a relação entre a eficácia, segurança e custo dos mesmos. Os produtos de saúde e medicamentos selecionados são classificados internamente de acordo com uma escala nominal (A, B, C) conforme o custo monetário, sendo a classe A representante de 80% de todo o custo, por ser classificativa dos medicamentos e produtos de maior valor, a classe B de 15% e a classe C de 5% (3).

O Guia Farmacoterapêutico do CHUCB é uma lista com todos os medicamentos e produtos de saúde disponíveis no hospital e é atualizado anualmente e esta atualização é divulgada aos colaboradores por e-mail. Os médicos podem propor introduzir ou excluir medicamentos num impresso enviado a CFT com conhecimento do diretor de serviço, que vai, posteriormente, emitir uma deliberação. Caso o pedido seja recusado, o médico é informado por escrito e em caso de aprovação, atualiza-se o Guia Farmacoterapêutico e emite-se uma circular normativa para divulgação da mesma. O produto ou medicamento passa então a estar disponível na aplicação informática e após seis meses, deve ser enviado pelo médico que solicitou o medicamento, um relatório com evidências benéficas da introdução do mesmo, para aprovação definitiva. Durante a minha passagem neste setor, pude contactar com o Guia Farmacoterapêutico referente ao ano corrente e perceber quais os medicamentos que se encontravam em uso e como estão organizados dentro do Guia e ainda visualizar o impresso destinado à introdução e exclusão de fármacos do mesmo e também ler os procedimentos operativos (3).

Após a seleção, a aquisição dos medicamentos e produtos de saúde é feita pelo Setor de Aquisição e Logística em articulação com o Serviço de Logística Hospitalar. A maioria dos

produtos de saúde são adquiridos por concurso centralizado realizado pelos SPMS através do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (CAPS). Assim, em cada concurso, o hospital envia uma previsão dos seus consumos de cada produto e o Ministério da Saúde faz uma pré-seleção de fornecedores para encomenda. Desta forma, a maioria dos medicamentos é obtida por concurso público e consulta do CAPS e medicamentos não incluídos neste são adquiridos por concurso limitado. Em caso de urgência ou rotura de *stock*, podem ser adquiridos diretamente a fornecedores ou empréstimo de outros hospitais e por compra a farmácias locais. Excecionalmente, se for necessário um medicamento sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, faz-se um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED que é válida por 3 anos (3).

O farmacêutico responsável por este setor, tem como responsabilidade efetuar a gestão de existências, consumos diários e mensais, pontos de encomenda e *stocks* máximos, mínimos e de segurança, organizados por grupo. Também elabora estimativas de consumo com base em valores do mês anterior e ao longo do ano, avaliando a tendência de consumo de cada medicamento. Efetua o preenchimento de um ficheiro Excel, para a compra centralizada aos SPMS e para a estipulação de custos anuais (durante o estágio pode acompanhar o preenchimento do Excel de estipulação de custo da terapêutica com o fármaco Adalimumab tendo em conta o custo da caneta pré-cheia e de acordo com a dose correspondente a cada patologia) e, além disso, verifica diariamente os artigos que se encontram abaixo do ponto de encomenda, atualizando o Excel por grupo e aceitando as mudanças sugeridas nos *stocks*. Também preenche sempre que necessário os documentos relativos aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas, “Anexo VII”, e adiciona os mesmos à lista de aquisição através do SGICM que é posteriormente avaliada pelo SLH, que emite uma nota de encomenda, assinada pelo Conselho de Administração e envia a mesma ao fornecedor, monitorizando se é entregue no prazo definido.

3.2. Receção e conferência

A receção dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde é realizada pelo SLH, num espaço perto de uma extremidade dos SF, com acesso ao exterior e que se encontra próximo ao armazém central. Todas as encomendas são verificadas por um TSDT e por um assistente técnico do SLH.

No caso de medicamentos sujeitos a receita médica, o código QR é lido pelo TSDT através do sistema de verificação de medicamentos da MVO Portugal (Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos). É verificada a autenticidade dos medicamentos, através de uma comparação entre a informação relativa ao identificador único registada no repositório

nacional e a informação do identificador único da embalagem, permitindo evitar a entrada de medicamentos falsificados e detetar potenciais falsificações e, a partir desta leitura, o sistema informático obtém automaticamente toda a informação de quantidades, lotes e validades. De seguida, é impressa a folha de conferência e feita uma dupla verificação por comparação do valor da folha de conferência com o valor na Guia de Encomenda. Se verificada a conformidade de todos os artigos, o TSDT assina e carimba as guias de remessa, das quais uma folha fica nos SF e outra no SLH. No fim de cada dia, os dois profissionais verificam novamente tudo o que foi rececionado, de forma a minimizar erros. É feita uma conferência qualitativa e quantitativa relativamente aos lotes, validade e condições de chegada dos produtos ao hospital (3).

Se a validade for inferior a 6 meses, o farmacêutico responsável pela aquisição ou a Direção do Serviço devem ser avisados para que possam avaliar a viabilidade de consumo destes medicamentos e caso haja embalagens danificadas ou cujo transporte não preencha os requisitos de conservação das mesmas, estas devem ser rejeitadas.

A receção de medicamentos depende ainda da classe a que pertencem, sendo que matérias-primas, medicamentos hemoderivados e MEP devem ser acompanhados de documentos específicos que ficam guardados nos SF. As matérias-primas fazem-se acompanhar do Boletim de Análise, os hemoderivados do Boletim de Análise e CAUL, os MEP do duplicado do anexo VII e os Gases Medicinais da Cópia do Certificado de Análise do Gás e a Folha com os Dados de Segurança.

Os gases medicinais são rececionados e acondicionados de uma forma diferente. No circuito dos gases medicinais envolvem-se diferentes profissionais e estabelece-se entre eles uma cadeia de responsabilização. A seleção e aprovação dos gases medicinais é também da responsabilidade da CFT e os fornecedores são selecionados pelo Conselho de Administração. Os gases medicinais podem ser rececionados e armazenados em garrafas/cilindros ou cisternas e todos os equipamentos e a sua manutenção são asseguradas pelo Serviço de Instalações e Equipamento (SIE). No caso dos acondicionados em garrafa, o SIE verifica os *stocks* e informa os SF quando há necessidade de aquisição. Os gases armazenados em cilindros, só podem ser distribuídos por armazenistas que disponham de autorização específica do INFARMED e os mesmos devem ser identificados segundo normas internacionais. No caso dos gases armazenados em cisternas, oxigénio e azoto, é necessário converter a quantidade rececionada de metros cúbicos a litros para confirmar e efetivar a aquisição dos mesmos, bem como o pedido de compra e poder registar no dossiê de gases medicinais em cisterna e, posteriormente registado no SGICM a

quantidade rececionada, o lote e a data de receção, para validação dos parâmetros. Toda a informação da compra é enviada aos SF, processo que pode acompanhar (4).

Finalizada a conferência de todos os produtos, os mesmos são transportados ao armazém central e efetua-se o registo no sistema informático. Os medicamentos citotóxicos são transportados à parte e todas as embalagens inspecionadas para garantir a ausência de derrames. Durante o estágio, no período em que estive no setor de Farmacotecnia, realizei uma formação sobre como atuar em caso de ocorrer um derrame de um fármaco citotóxico, “Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos”, lecionada pelo Doutor Manuel Morgado, cujo certificado se encontra em anexo. Nesta, foram abordados conteúdos como a perigosidade dos medicamentos citotóxicos, a composição do *kit* de contenção de derrames, as diversas localizações dos *kits* e os procedimentos a seguir em caso de derrame. O hospital dispõe de vários *kits* de derrames de citotóxicos nos quais se encontra todo o material de proteção individual necessário, tal como bata, luvas, touca e óculos de proteção, e o material para efetuar a limpeza, toalha, compressas e um detergente alcalino utilizado para neutralizar o citotóxico (5).

3.3. Armazenamento

Nos SF existem vários armazéns e um armazém central (AC), o que facilita o acesso aos medicamentos e assegura as condições de conservação ideais, respeitando as Boas Práticas em Farmácia Hospitalar (BPFH). As condições de armazenamento devem garantir que todos os produtos de saúde, dispositivos médicos e medicamentos se mantenham estáveis e sem danos. No CHUCB, as áreas destinadas a armazenamento estão protegidas da luz solar, a temperatura deve estar abaixo de 25 °C nos espaços abertos e entre 2 °C a 8 °C nas câmaras frigoríficas e a humidade deve estar abaixo de 60%. Em todos os armazéns existem termohigrómetros que monitorizam estes parâmetros e caso os valores se desviem dos intervalos há um sistema de alarme ativo que avisa os SF. Estes parâmetros são verificados por um TSDT.

A grande maioria dos artigos fica no armazém central, a partir do qual se faz a distribuição para os outros armazéns dos SF e para os serviços clínicos. Ao longo do período que estive no AC, pude ajudar na receção dos pedidos do Hospital do Fundão, dos diversos serviços clínicos e do Pyxis. Após a receção, imprimi as folhas com os pedidos de medicamentos verificando o *stock* e também efetuei acondicionamento nas caixas de transporte e acompanhei o seu transporte até aos respetivos serviços. Além disso, também pude efetuar a reposição dos carros, por exemplo, neonatologia e do Pyxis e fornecer os medicamentos para reposição do KARDEX, acompanhei a gestão dos *stocks*, em diversas situações como

passagem entre armazéns, a sua organização pelos dias da semana e situações excepcionais, como pedidos das Urgências. Todos os dias, são feitas diversas contagens de *stock* e caso exista alguma incoerência, as mesmas são corrigidas e registadas como uma “intervenção”, o que serve como parâmetro de acompanhamento do controlo e gestão de qualidade. Todas as atividades do armazém realizadas no período de estágio foram acompanhadas pelo TSDDT Luís Caetano e supervisionadas pelo Doutor João Ribeiro.

No AC existe uma sala onde os medicamentos são armazenados num armário de gavetas deslizantes, por ordem alfabética de DCI e, além destes, também produtos mais específicos como colírios, leites pediátricos ou material de cuidados primários. Todos os artigos estão armazenados conforme o princípio FEFO (“*First Expire, First Out*”). Existem ainda prateleiras fixas para excessos e prateleiras destinadas à nutrição entérica e parentérica. Os MEP e os medicamentos para ensaios clínicos também estão armazenados num local diferente, num armário com fechadura dupla. Além disso, também existe uma sala de grandes dimensões destinada à preparação de injetáveis, duas câmaras frigoríficas, uma sala com desinfetantes e antissépticos e um armazém com produtos inflamáveis e os citotóxicos que são colocados à parte, sinalizados com uma fita vermelha e branca e sinalética própria, em prateleiras viradas para cima, de modo a evitar quedas ou derrames.

Os medicamentos para a distribuição por dose unitária são preparados antes de serem armazenados e rotulados individualmente, com a indicação do princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica, lote e prazo de validade. Os medicamentos para reposição da FDS (*Fast Dispensing Machine*) e produtos que saem com elevada frequência para o Setor de Ambulatório não necessitam de rotulagem (3,4).

3.3.1. Controlo de *stocks* e validades

Diariamente no armazém central e no armazém de dose unitária faz-se uma auditoria quantitativa ao *stock* existente e confirmando as contagens com o *stock* informático. Caso existam divergências nos *stocks* devem ser corrigidas o mais rápido possível e caso não seja possível, devem ser anotadas num ficheiro partilhado para controlo de qualidade. O controlo é importante, pois esta discrepância não deve ser superior a 3%.

A cada três meses, são ainda feitas as contagens de existências nos serviços clínicos, nas quais devem ser confirmados os prazos de validade e devem ser efetuadas as respetivas regularizações. Além disso, são também transferidos medicamentos de validade reduzida para serviços com maior consumo dos mesmos, reduzindo o desperdício. Se nos serviços clínicos existirem *stocks* superiores ao necessário e previamente definido, são devolvidos

aos SF. Qualquer outro que esteja de alguma forma danificado é retirado e colocado num contentor próprio para ser posteriormente incinerado (3).

As validades são verificadas mensalmente e é sempre efetuada uma impressão da listagem dos produtos com validades inferiores a quatro meses. A partir desta listagem verificam-se os produtos em todos os armazéns dos SF. Estas embalagens são rotuladas com uma etiqueta “Validade Reduzida” para serem dispensadas primeiro. O farmacêutico responsável pela logística avalia a viabilidade do consumo dos produtos, no caso, se é possível serem utilizados antes de expirarem. Se for pouco provável que sejam escoados, o farmacêutico deve contactar o fornecedor para pedir uma nota de crédito ou substituição do produto. Se a devolução for aceite pelo fornecedor é transferido para outro armazém e o SLH trata da devolução. É possível ainda trocar alguns artigos com outros hospitais, processo que pode acompanhar e que, no caso, não foi possível efetuar, e, caso a validade expire, os produtos são transferidos para o armazém de quarentena e, os que não são devolvidos, são incinerados com os restantes resíduos do CHUCB, processo que pode seguir e que é sempre validado e autorizado pelo Doutor João Ribeiro.

4. Comissões técnicas

As comissões técnicas hospitalares são órgãos de consulta que apoiam o Conselho de Administração na tomada de decisões e que asseguram a qualidade dos serviços prestados na instituição. Cada comissão constitui-se de especialistas profissionais da área a que correspondem. No hospital existem diversas comissões técnicas, sendo que a CFT principalmente abordada neste capítulo.

A CFT intercala a atividade farmacêutica com a atividade médica no hospital. Na CFT estão três médicos, três farmacêuticos, um gestor, representantes da logística hospitalar e um administrativo. O principal objetivo desta comissão é promover o uso racional do medicamento e garantir estratégias de custo-efetividade e uniformidade de critérios aplicados. Todas as semanas a CFT reúne e as deliberações efetuadas em cada reunião são divulgadas em notas internas. A CFT tem como principais responsabilidades a elaboração, atualização e garantia de cumprimento do guia farmacoterapêutico do hospital, a elaboração de protocolos terapêuticos, a monitorização de novos tratamentos e a inclusão ou exclusão de fármacos do guia farmacoterapêutico, bem como a emissão dos relatórios correspondentes e a validação de pedidos de terapêutica individuais [6].

A Comissão de Ética (CE) é outra das principais e obrigatórias comissões de cada hospital, sendo que dá aconselhamento ao Conselho de Administração, tendo que reunir sempre que convocada pelo mesmo. Tem como principal responsabilidade assegurar que são cumpridos

os critérios éticos e bioéticos do hospital em todos os cuidados prestados no mesmo, quer no âmbito de cuidados de saúde imediatos, quer no decorrer de ensaios clínicos (7).

Existe também o Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antibióticos (GCL-PPCIRA), constituído por uma equipa multidisciplinar da qual faz parte um farmacêutico pertencente à CFT. Este grupo reúne mensalmente e tem como objetivo promover o uso correto dos antibióticos, diminuir as infeções hospitalares e diminuir o aparecimento de resistências aos antibióticos (8).

Ao longo do meu estágio pude contactar com a CFT e o GCL-PPCIRA de forma mais específica, acompanhando a introdução de um novo dispositivo médico para desinfeção de instrumentos por consequência da rotura de *stock* do dispositivo inserido no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, após aprovação prévia pela CFT, com pedido de urgência e em conjunto com a preparação da deliberação, além do pedido de compra e aquisição que foi encaminhado ao SLH.

5. Setor de distribuição

Nos serviços clínicos do CHUCB existem diversos tipos de distribuição de medicamentos, desde a distribuição tradicional, sistema de distribuição por *stocks* nivelados, pelo sistema de distribuição semiautomática, pelos Pyxis, distribuição em dose unitária e em ambulatório.

5.1. Distribuição tradicional por reposição de *stocks* nivelados

A distribuição por reposição de *stocks* nivelados consiste na reposição dos *stocks* dos serviços clínicos que estão previamente definidos em acordo com os SF. Os produtos estão armazenados no armazém central dos SF e a reposição faz-se por requisições em dias pré-definidos. Os *stocks* pré-definidos são introduzidos na aplicação informática que automaticamente gera uma requisição eletrónica para a reposição, tendo em conta os consumos. O armazém central recebe uma notificação do pedido e um TSDT inicia a sua preparação. Caso o pedido seja efetuado até às 14h, o AO dos SF faz uma entrega no próprio dia, mas se não for possível efetuar o mesmo até a hora referida, apenas é entregue no dia seguinte. Em situações urgentes, o AO do serviço clínico em causa desloca-se aos SF para recolher o mesmo. O pedido deve ser sempre conferido por um TSDT que dá saída dos artigos no sistema informático ou no PDA (*Personal Digital Assistant*) e deve, posteriormente, ser conferido pela equipa de enfermagem do SC ao qual se destina (9).

5.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados por carros

O sistema de reposição por *stocks* nivelados destina-se à distribuição de medicamentos urgentes e de acesso imediato por parte dos serviços clínicos e que não possam aguardar pela sua entrega, o que permite que estes serviços tenham sempre disponíveis todos os medicamentos que necessitam. Este processo é assegurado pelo armazenamento em carros de emergência. As unidades que usufruem destes carros são a Unidade de Cirurgia em Ambulatório, Unidade de Neonatologia, Urgência Obstétrica, a Viatura Médica de Emergência, que têm acesso a um carro e a Unidade de Acidente Vascular Cerebral e Unidade de Cuidados Intensivos, que possuem dois carros.

Neste tipo de distribuição, tal como na distribuição tradicional, são analisados os perfis de consumo de cada serviço clínico para definir a composição quantitativa e qualitativa de cada carro, ajustando-se a periodicidade de reposição dos mesmos. Esta reposição é efetuada por um TSĐT e os produtos colocados no carro são imputados ao SC por leitura ótica dos códigos de barras em cada gaveta do carro. Todos os meses a validade dos medicamentos existentes no carro é verificada (9).

5.3. Distribuição pelo sistema semiautomático Pyxis

O sistema semiautomático Pyxis consiste em armários de armazenamento para medicamentos informatizados, que existem em alguns serviços clínicos do CHUCB. Esta distribuição funciona de forma semelhante à distribuição por *stocks* nivelados, no entanto, permite um melhor controlo de *stock* e de prazos de validade o que permite assegurar as condições de armazenamento e minimizar erros de seleção dos medicamentos. No CHUCB existem quatro serviços que dispõem deste sistema, a Urgência Geral e Pediátrica, o Bloco Operatório e a Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (4).

Quando é necessário retirar algum medicamento deste armário, o enfermeiro tem de se identificar com o número mecanográfico e a impressão digital, identificar o doente, que pode ou não ter alguma prescrição associada, escolher o medicamento e depois o armário abre a gaveta correspondente. Todos os dados ficam registados e são enviados automaticamente para o computador do armazém central dos SF (4).

A reposição do *stock* dos Pyxis é feita da mesma forma que nos outros sistemas de distribuição e após gerado o seu *stock* mínimo e máximo, efetua-se uma calendarização de forma a que os medicamentos fiquem no máximo. Caso o *stock* mínimo de algum medicamento seja atingido, este aparece na listagem de mínimos e efetua-se a reposição.

Os TSDT do setor de logística efetuam esta reposição e também têm de se identificar no sistema para poderem efetuar a mesma. A reposição de MEP é apenas efetuada por farmacêuticos que constam numa listagem aprovada pelo INFARMED.

Todos os meses é emitida uma lista de validades dos produtos dos Pyxis e os TSDT confirmam a existência dos produtos próximos do fim da sua validade e transferem os mesmos para serviços com maior consumo para que possam ser escoados. No fim do mês são retirados aqueles que a validade expirou e transferidos para os SF. Trimestralmente efetuam-se correções do *stock* (9).

5.4. Distribuição individual diária em dose unitária

Neste setor dos SF do CHUCB encontra-se o sistema de distribuição individual diária em dose unitária (SDIDDU), que consiste na distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas para cada doente dos diversos serviços do CHUCB abrangidos por este sistema, à exceção do fim de semana onde é entregue a medicação para 72 horas (sexta-feira, sábado e domingo) e é supervisionado pela Doutora Idalina Freire, pelo Doutor Manuel Morgado e pela Doutora Inês Eusébio.

O SDIDDU possibilita o aumento da segurança no circuito do medicamento, individualizar e melhor adequar a terapêutica ao doente, diminuir o risco de interações, duplicações e erros de prescrição, racionalizar melhor a terapêutica e os seus custos, bem como otimizar o trabalho e o tempo dos enfermeiros com os medicamentos para estarem mais disponíveis aos cuidados do doente. Isto é possível através do SGICM e ao SClínico que permite a articulação entre os profissionais de saúde formando equipas multidisciplinares para melhor monitorização farmacoterapêutica do doente, assim como registo da história clínica e informações pertinentes (4).

O processo inicia-se com uma prescrição médica que na sua maioria é informatizada (*online*) ou excepcionalmente manual (em papel), que de seguida deve ser interpretada e validada por um farmacêutico na sala de validação, que consiste em verificar a presença de qualquer erro possível e se necessário consultar o médico e a bibliografia disponível para resolver qualquer problema relacionado com os medicamentos (PRM). Após esta etapa, é emitido um mapa de distribuição para cada serviço, que passa para a sala de preparação de dose unitária, onde os TSDT preparam a medicação recorrendo aos sistemas semiautomáticos KARDEX (aparelho com gavetas semiautomáticas que recebe o mapa de distribuição e realiza a dispensa da medicação por princípio ativo, indicando a quantidade a ser retirada da respetiva gaveta para o doente correspondente) e FDS (aparelho que realiza a dispensa por doente, através da reembalagem da medicação em mangas devidamente

identificadas com o número de processo do doente e o serviço ao qual o mesmo está alocado, que se encontra na sala de reembalagem) e com auxílio dos AO procedem ao devido acondicionamento da medicação nas gavetas individualizadas de cada doente com a data, o respetivo nome do doente e do serviço, número de processo e de cama, podendo ser acrescentada a informação de nomes idênticos caso aplicável. As medicações que não são enviadas nas gavetas (como, por exemplo, as de grande dimensão) devem ser devidamente identificadas com a etiqueta do doente em questão e enviadas à parte, assim como em casos de rotura de *stock* que se deve notificar o serviço requerente com a respetiva informação (9).

Há algumas exceções a este tipo de distribuição como os cremes, as pomadas e os dispositivos inalatórios que não são dispensados em dose unitária. Outra particularidade são os pedidos urgentes realizados por requisições internas e que devem ser dispensados por um farmacêutico ou TSDT, de forma a satisfazer este pedido o mais rapidamente possível. Há quatro horários diários para entrega destes por um AO dos SF e caso não seja suficiente um AO do serviço em questão pode realizar a recolha nos SF, sendo sempre necessário a assinatura de quem realizou a entrega e de quem a rececionou (4).

Enquanto estive neste setor pude acompanhar o funcionamento destes processos no quotidiano, ler os procedimentos internos referentes ao mesmo, como ajudar nos registos de intervenção e de informação, acompanhar preparações de pedidos urgentes e validações das prescrições e de justificativas de antibioterapias descritas no Guia farmacoterapêutico do CHUCB. Por exemplo, realizei a pesquisa na bibliografia correspondente (livros que estão à disposição do setor) e no resumo das características do medicamento (RCM) da compatibilidade de dois fármacos para “perfusão em Y” e da reconstituição e diluição necessária para a Zavicefta (Ceftazidima + Avibactam), bem como a sua estabilidade, ambos os resultados foram inseridos no registo de informações dispensadas para apoio ao cuidado dos doentes e uma das justificações que pude acompanhar foi a utilização de carbapenemo num caso de mucosectomia. Também pude acompanhar uma intervenção farmacêutica em conjunto com o médico no ajuste na dose para equivalência terapêutica da passagem da toma do Apixabano para a toma da Enoxaparina numa doente com a função renal comprometida.

5.4.1. Farmácia clínica

A Farmácia Clínica é um conceito inserido nos SF, dirigido à intervenção farmacêutica na prestação de cuidados ao doente numa equipa multidisciplinar, baseada no uso racional de medicamentos, visando otimizar a terapêutica, além de prevenir doenças e promover a

saúde e o bem-estar. Encontram-se abrangidas por este conceito as atividades de controlo de utilização de antibióticos de uso restrito e o tempo de antibioterapia, monitorização da utilização de medicamentos e dos níveis séricos de fármacos, promoção da utilização do Guia Farmacoterapêutico, entre outras que também serão desenvolvidas a seguir.

5.4.1.1. Reconciliação terapêutica

Outra atividade do quotidiano deste setor e de tanta importância quanto a validação das prescrições é a reconciliação terapêutica dos doentes. Esta atividade é realizada no processo de admissão do doente e consiste na comparação da medicação atual realizada pelo mesmo no domicílio ou instituição no qual habita, com a implementada no hospital. Tal comparação é feita e avaliada tendo em conta os parâmetros analíticos, tais como a frequência cardíaca, a pressão arterial, a glicemia, entre outros, do doente no momento atual da avaliação, verificando se há alguma discrepância em posologias e doses, bem como omissões ou duplicações e também pode ser necessário adaptar a medicação consoante a disponível no hospital, assim como também há casos que o doente traz o “saco de medicações” do domicílio. É da responsabilidade do farmacêutico a realização desta atividade e sempre que necessário contacta o médico e faz as devidas observações para otimizar a terapêutica do doente. Tendo em conta o impacto que esta atividade tem na qualidade da terapêutica, a mesma pode ser introduzida no registo de intervenção farmacêutica.

Durante o estágio pude ajudar na realização desta tarefa através da criação de um documento Word onde se introduzem todos os dados e informações pertinentes ao processo de reconciliação, bem como uma versão de reconciliação própria e para isto recorria aos programas, SClinico para ter acesso à história clínica dos doentes e ao SGICM para ter acesso à prescrição atual e às análises realizadas pelos doentes. Tal documento era compartilhado com os farmacêuticos responsáveis pelo respetivo serviço onde o doente se encontrava internado que reviam e avaliavam se estava conforme. Durante um processo de reconciliação terapêutica pude conhecer, através da Doutora Inês Eusébio, e utilizar o *website* “E-lactance”, para consulta de medicação para mulheres a amamentar e noutra oportunidade pude acompanhar um ajuste de dose de Levofloxacina devido à função renal, tendo em conta a depuração de creatinina do doente. Também tive oportunidade de realizar um questionário da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares com os farmacêuticos do serviço, para aquisição de novos conhecimentos.

5.4.1.2. Validação de prescrição de doentes com sondas

Dentro das validações é importante ter em atenção as observações médicas e da dieta para identificar se os doentes apresentam sondas nasogástricas (SNG) ou com gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) para se adaptar a terapêutica implementada a essas vias. É preciso ter em consideração a forma farmacêutica e local de ação de cada fármaco, bem como onde a sonda está localizada para racionalizar a ação a efetuar em cada caso, por exemplo, se só é necessário pulverizar e dissolver previamente antes de administrar ou se é mesmo necessário encontrar uma alternativa para aquela terapêutica que seja compatível, por exemplo, como no caso do “Prenatal Neo”, suplemento alimentar utilizado em grávidas ou na pré-conceção e a sua adaptação à SNG (4).

Tive a oportunidade de realizar tal tarefa no dia a dia do estágio neste setor, recorrendo ao programa SGICM onde se emitem as listas de observações e realizei a verificação das mesmas, bem como sugeri a ação a executar e alternativas possíveis consoante o descrito nas bibliografias, para posterior validação por parte de algum dos farmacêuticos do setor.

5.4.1.3. Farmacocinética clínica

Devido ao perfil farmacocinético de alguns fármacos e à variabilidade de parâmetros farmacocinéticos dos doentes, torna-se necessário o ajuste e o acompanhamento de forma individualizada de modo a minimizar os riscos e obter uma melhor eficácia terapêutica, sobretudo nos fármacos de margem mais estreita, neste caso a Vancomicina, a Gentamicina e a Amicacina são exemplos de fármacos monitorizados.

Este acompanhamento é feito através da requisição do doseamento sérico do fármaco e da creatinina pelo médico ao Laboratório de Patologia Clínica, na sua maioria por recomendação de um farmacêutico. De seguida, o farmacêutico acede e interpreta o resultado da análise do doente através do SGICM para ver se os resultados estão correspondentes ao expectável, como, por exemplo, se a colheita foi mesmo feita antes da administração e o doente apresenta uma dose de vale, recorrendo à ajuda do programa Abbottbase PK System (PKS), que em seguida estima os parâmetros farmacocinéticos individuais (volume de distribuição, tempo de meia-vida e a *clearance* total) do doente, tendo em conta todos os dados introduzidos no programa (histórico de administrações, dose de fármaco, idade, creatinina sérica, entre outros) e o ajuste bayesiano. Desta forma o esquema terapêutico é ajustado caso seja preciso e todos os dados são registados, além disso, durante o processo sempre que necessário o farmacêutico contacta o médico ou enfermeiro responsável pelo doente (4).

Ao longo do estágio pude realizar esta tarefa algumas vezes para a Vancomicina sob a supervisão da Doutora Idalina Freire e acompanhar a realização da monitorização da Gentamicina, bem como o preenchimento dos dados na respetiva tabela de acompanhamento. Também tive a oportunidade de analisar a lista de doentes da Infeciologia do Hospital do Fundão com antibioterapia, que necessita de ajuste de dose ou da posologia de acordo com a evolução da função renal de cada doente para posterior validação pela Doutora Inês Eusébio.

5.4.1.4. Informação do medicamento

Nos SF do CHUCB surgiu a criação de um centro de informação do medicamento que compila e trata a informação científica sobre os medicamentos para que possa ser transmitida aos outros profissionais de saúde. Este serviço pretende promover o uso seguro, económico e eficaz de todos os produtos de saúde, medicamentos e dispositivos médicos, por informação passiva ou ativa.

Existe ainda uma pasta partilhada que contém documentos para alguns medicamentos nos quais são comparadas informações no RCM de cada um com as indicações financiadas, informação importante, tendo em conta que nem todas as indicações dos medicamentos descritas no RCM se encontram financiadas e aprovadas para uso hospitalar.

5.4.1.5. Farmacovigilância

Os SF do CHUCB promovem e executam uma farmacovigilância ativa nos seus diversos setores (ambulatório, dose unitária e farmacotecnia) pautada na intervenção proativa do farmacêutico em conjunto com outros profissionais de saúde (médicos e enfermeiros), visando a deteção e notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) com objetivo de aumentar a segurança e a qualidade dos medicamentos, sobretudo para os fármacos de monitorização adicional, nos quais estes dados vão possibilitar o aumento na robustez de informações sobre os medicamentos, e para os recentemente introduzidos no Guia Farmacoterapêutico, realçando que é obrigação de qualquer profissional de saúde a notificação de RAM's inesperadas ou graves o mais prontamente possível ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, conforme o descrito no estatuto do medicamento, no Decreto-Lei n.º 176/2006. Devem ainda ser notificados quaisquer erros de medicação à Equipa de Gestão de Risco para avaliação e correção pela CFT, posteriormente (10).

Os profissionais de saúde membros da CFT elaboram anualmente uma tabela com fármacos pré-selecionados, que devem ter uma monitorização ativa para assegurar a qualidade do

serviço. Tive a oportunidade de presenciar o preenchimento dessa tabela enquanto estive neste setor.

No decorrer do estágio pude acompanhar a deteção de uma RAM (um exantema associado ao uso de um antibiótico com umnexo de causalidade), por uma médica que solicitou a ajuda dos SF para a notificação da mesma. Para este efeito recolhi todas as informações pertinentes ao caso observadas e descritas pela médica e pelos enfermeiros, recorrendo ao SClinico para posterior preenchimento no Portal RAM e conclusão da notificação por parte da Doutora Inês Eusébio.

5.4.1.6. Visitas médicas

Os farmacêuticos do setor de dose unitária também participam em visitas clínicas aos diversos serviços do hospital. Nestas visitas, os farmacêuticos integram uma equipa multidisciplinar com médicos, enfermeiros, assistentes sociais, entre outros profissionais.

Durante as visitas é discutido o diagnóstico, situação atual, prognóstico e terapêutica farmacológica de cada doente internado no serviço. O farmacêutico tem um papel importante na discussão da terapêutica dos doentes, uma vez que pode esclarecer quaisquer dúvidas relativamente à indicação, dose e posologia dos medicamentos tendo em conta o caso clínico do doente. Neste setor tive a oportunidade de assistir a uma visita realizada na Unidade de Ortopedia, acompanhando a Doutora Inês Eusébio, de forma mais simplificada que o habitual destas visitas, não tendo o acompanhamento de toda a equipa multidisciplinar ao mesmo tempo, a todos os doentes. Estava prevista uma visita à Unidade de Acidente Cardiovascular com o Doutor Manuel Morgado, a qual não pode ser feita devido a um imprevisto.

6. Setor de ambulatório

O setor de ambulatório situa-se numa sala separada da farmácia, com acesso exterior aos SF e um espaço de espera. Neste espaço estão reunidas as condições de temperatura e humidade adequadas à conservação de medicamentos, os quais estão em armários, frigoríficos e no CONSYS, sistema de dispensa semiautomático. Os hemoderivados, estupefacientes e benzodiazepinas estão num cofre com dupla fechadura. Todo o serviço é supervisionado pelas Doutoradas Mafalda Silva, Rute Teixeira e Marta Mendes.

6.1. Distribuição em regime de ambulatório

Neste espaço é efetuada a dispensa gratuita de medicação hospitalar a doentes em regime ambulatório, que vêm do hospital de dia e da consulta externa. Em alguns casos é também dispensado a doentes que recebam alta, medicação necessária para completar tratamentos já em casa, como antibióticos de uso exclusivo hospitalar ou a utentes da urgência geral. Devido à pandemia de COVID-19, o hospital de dia do CHUCB foi transferido para o edifício do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental e para evitar que os doentes se deslocassem até a farmácia, a maioria da medicação começou a ser enviada para o hospital de dia. Esta medicação inclui todos os injetáveis e terapia de suporte para doentes a realizar quimioterapia (4).

A distribuição em ambulatório surge no decorrer de um aumento na necessidade de controlo e vigilância de algumas terapêuticas, devido ao risco inerente de efeitos secundários graves, de promover a adesão do doente à terapêutica e da dispensa de alguns medicamentos que, quando adquiridos em ambulatório, são comparticipados na totalidade. Além disso, a realização de tratamentos neste regime também reduz os custos e riscos relacionados com os internamentos e permitem ao doente criar uma rotina relativamente ao local dos seus tratamentos (9).

Nos medicamentos distribuídos em ambulatório incluem-se as patologias oncológicas e a esclerose múltipla. Existem ainda outros medicamentos não abrangidos pela lei que podem ser dispensados caso seja autorizado pelo Conselho de Administração do hospital, como medicação para hipertensão pulmonar, hepatite B e ainda medicamentos biológicos, ou caso os doentes venham de outras instituições de saúde, para patologias como artrite reumatoide, que devem fazer-se acompanhar de prescrição em formato materializado e com menção da portaria adequada. Para efetuar a dispensa deste tipo de medicamentos, é necessário um registo mínimo enviado mensalmente ao INFARMED.

A medicação cedida é, por regra, correspondente a um mês de tratamento, exceto no caso da terapêutica para HIV, por exemplo, que é cedida para três meses. Devido à situação pandémica foi também permitido pelo INFARMED a realização da dispensa para um maior período para as outras patologias. Quando é efetuada a dispensa, deve ser requerido pelo profissional de saúde que realiza a mesma o cartão de cidadão do doente e do adquirente, situação que também foi alterada no período de pandemia. Além disso, o doente ou adquirente devem ser informados sobre a medicação por forma verbal e também escrita, por folhetos informativos, que contém o nome, dose, condições de armazenamento, advertências, precauções, alguns efeitos secundários comuns e ainda, a informação do que

fazer caso haja uma falha na toma, de modo a promover o uso correto dos mesmos. Na primeira dispensa, o utente assina um termo de responsabilidade e caso o custo da sua medicação seja superior a 200 €, é emitido um documento com essa informação e entregue ao doente, para sua sensibilização (4,9).

Durante o estágio pude acompanhar a dispensa de medicamentos de margem terapêutica estreita e de alto valor monetário, através da preparação e transporte das medicações. Além disso, pude efetuar o seguimento para verificação da compliance de diversos medicamentos, organizados de acordo com as patologias, como tuberculose, HIV, entre outros. Acompanhei também a conferência, contagem e verificação de *stocks* para garantia de qualidade dos medicamentos hemoderivados, MEP e benzodiazepinas e realizei a imputação dos mesmos por doente ou por serviço, de acordo com a necessidade. Adicionalmente, pude efetuar a transferência entre armazéns e ainda abastecer o CONSYS. Enquanto estive neste setor, tive a oportunidade de participar numa formação sobre Trabalho em Equipa, promovida pelos serviços do CHUCB.

6.1.1. Programa de proximidade

O CHUCB tem um programa de proximidade com outros hospitais que permite o envio de medicamentos entre os mesmos, o que permite aos doentes uma maior facilidade no levantamento da sua medicação, uma vez que se podem dirigir ao hospital mais perto da sua área de residência. Existem várias partilhas entre o CHUCB e outros hospitais, como, por exemplo, com o Hospital de Santo António, no Porto, e o Hospital de Castelo Branco. Todos os medicamentos que são enviados e rececionados devem ser registados num documento partilhado pelos hospitais.

6.1.2. Conferência de cedências

Todas as cedências efetuadas são conferidas por um farmacêutico no dia seguinte. O mesmo deve confirmar o medicamento, a quantidade cedida, o centro do custo e o grupo, lote e número de imputação. De seguida, de forma a avaliar a adesão à terapêutica, realiza-se um seguimento farmacoterapêutico através de dois ficheiros Excel, um com a maioria dos medicamentos e outro com medicamentos para patologias mais específicas, nos quais, após efetuada a conferência, se regista a data de dispensa a cada doente e a indicação de dispensa para mais de um mês, caso assim seja. Assim, podem verificar-se, através da data e da posologia, possíveis falhas na adesão correta à terapêutica que são notificadas ao médico prescritor.

Durante o meu estágio pude contactar com esta ação e acompanhar a deteção de um caso de erro na posologia por parte do doente, que deveria fazer quatro comprimidos, uma vez por dia de Enzalutamida, para tratamento de hiperplasia benigna da próstata e, depois de contactado o doente devido ao longo tempo que este não levantava a sua medicação neste serviço, se pode perceber que o mesmo estava submedicado, apenas com um quarto da dose. O doente deslocou-se posteriormente ao serviço de ambulatório, onde foi reforçada a informação quer verbalmente, quer por escrito, de forma a garantir uma melhor adesão à terapêutica e foi também verificada a quantidade que o doente possuía e avaliada a necessidade de fornecer medicação para o mês seguinte, excluindo a possibilidade de fornecer para três meses, com vista a verificar se o doente cumpriu com as indicações dadas.

6.2. Circuito especial de medicamentos

6.2.1. Psicotrópicos e estupefacientes

Os MEP são sujeitos a um controlo maior que os outros medicamentos legislado pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e alterações, que se destina a impedir o tráfico ilícito para fins não terapêuticos destes, pelo que todos os movimentos dos mesmos são registados no “Livro de Registos de Estupefacientes e Psicotrópicos”, como legislado na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho (11).

Em todos os SC existe um *stock* definido tendo em conta as necessidades individuais e os enfermeiros administram estes medicamentos conforme necessário. Quando é necessário efetuar uma reposição, o enfermeiro deve preencher um anexo, denominado “Anexo X”, que inclui os dados do doente ao qual o medicamento foi administrado. Cada folha deste anexo é preenchida para cada medicamento (substância ativa, dosagem e forma farmacêutica específica) e cada folha serve um máximo de dez doentes. Em caso de desperdício de algum fármaco, por dose administrada inferior à dosagem ou quebra acidental, este deve ser anotado no “Anexo X” e assinado por dois enfermeiros. Posteriormente, é assinado pelo Diretor do Serviço e enviado à farmácia hospitalar.

O “Anexo X” é verificado pelo farmacêutico e, depois de validado, cedem-se os MEP necessários ao SC e o “Anexo X” é assinado quer pelo farmacêutico, quer pelo enfermeiro, sendo que o original é guardado nos SF e o duplicado segue com os MEP para o SC. Todos os “Anexo X” são verificados no dia seguinte pelo farmacêutico para confirmar a informação escrita com a informação no sistema informático (imputada no dia anterior com os medicamentos cedidos e respetivos lotes). Este procedimento foi outro que se viu alterado pela pandemia de COVID-19, uma vez que, para que o livro de requisições não circulasse

entre o SC dos doentes de COVID-19 e os restantes, o mesmo passou a ser preenchido num ficheiro Excel partilhado (4).

Trimestralmente, é enviado ao INFARMED uma relação dos MEP utilizados em tratamento médico e todos os movimentos dos mesmos como definido na lei pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro e Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro (12).

6.2.2. Hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos derivados do plasma humano, como a albumina e proteínas coagulantes e são sujeitos a um circuito especial de distribuição, definido por lei no Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro, que garante que são rastreados todos os doentes aos quais os mesmos são administrados. Além disso, garante que possa ser efetuada uma investigação de uma eventual relação de causalidade entre a sua administração e a deteção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue (13).

Quando é efetuada a prescrição destes medicamentos, o médico preenche um impresso próprio com duas vias, a Via Farmácia e a Via Serviço. Após preenchido, o impresso é enviado ao ambulatório e é validado pelo farmacêutico, que completa o preenchimento do mesmo.

Após dispensado, é feita uma imputação informática do medicamento cedido e anotado o número de registo na Via Farmácia que é arquivada nos SF e conferida no dia seguinte. A Via Serviço tem no seu impresso um quadro extra a ser preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. Caso a dispensa seja efetuada em ambulatório, o doente assina as duas vias e estas ficam armazenadas nos SF (4).

Durante o meu período de estágio no setor de distribuição, tive a oportunidade de realizar a atualização da tabela e do gráfico de consumo de medicamentos hemoderivados, comparando o mapa de consumo do período de janeiro a maio de 2021 a janeiro a maio de 2022, sob a supervisão do Doutor Manuel Morgado. Desta forma, é possível racionalizar melhor a evolução do consumo destes medicamentos que estão sujeitos a uma legislação mais restritiva e a um circuito especial de distribuição.

7. Setor de farmacotecnia

Nos SF do CHUCB existe ainda um setor de farmacotecnia responsável pela preparação de medicamentos para o tratamento de doentes de grupos especiais, como preparação de citotóxicos, preparação de bolsas de nutrição parentérica, preparação de manipulados não

estéreis e reembalagem individual de comprimidos e cápsulas. Neste setor ainda existe também a responsabilidade da farmacovigilância de alguns medicamentos e a realização de consultas farmacêuticas. Assim, o espaço está dividido em várias áreas como um laboratório para as preparações não estéreis, uma sala para a reembalagem e uma sala com sistemas modulares para as preparações estéreis, dividida em sistema modular para preparações estéreis e sistema modular para preparações estéreis citotóxicas. Em cada sistema modular, existe uma tabela onde são anotados os valores de temperatura e pressão, conforme descrito nos pontos seguintes. Todas as semanas é realizada uma contagem de *stock* neste setor como, por exemplo, de bolsas parentais e citotóxicos e mensalmente, por exemplo, matérias-primas e manipulados para ser efetuada a gestão de *stocks* e validades. Os farmacêuticos responsáveis por este setor são a Doutora Sandra Morgado e a Doutora Andreia Gaspar. Durante o tempo que estive neste setor, acompanhei o decorrer de uma auditoria externa e interna de qualidade (ISO e JCI) (4).

7.1. Preparação de citotóxicos

Na preparação de medicamentos citotóxicos são necessários cuidados mais regrados uma vez que têm um elevado risco na sua manipulação, pelo que todos os profissionais envolvidos na sua produção devem ter formação, além de que estes estão armazenados em local próprio para evitar derrames.

No CHUCB, o sistema modular é colocado em funcionamento cerca de trinta minutos antes do início das preparações e, depois de estabilizar, é anotada a temperatura e a pressão na sala e pré-sala, cujos valores recomendados são temperaturas inferior a 25 °C e pressão na pré-sala superior a 1 mmH₂O e inferior a 0 na sala. A diferença de pressão entre as duas salas garante que os aerossóis dos medicamentos citotóxicos não saem da sala de preparação durante a sua manipulação ou caso haja um derrame (5).

Todos os dias um enfermeiro do hospital de dia confirma via telefónica com os farmacêuticos do serviço quais são os doentes que irão realizar quimioterapia nesse dia e regista a hora da mesma num “dossiê do tempo”, no qual também é registada a hora de entrega da preparação no SC e conferido no fim do dia quanto tempo levou o processo. A confirmação de quimioterapia é feita de acordo com prescrição médica, na qual deve constar a identificação do doente, parâmetros de cálculo para as doses terapêuticas, como peso, altura, área de superfície corporal, creatinina e *clearance* de creatinina, a fase do tratamento e o protocolo terapêutico. O farmacêutico confere a terapêutica, se está adequada à patologia, qual o dia e número do ciclo atual do doente e se as doses estão corretas. Além disso, também confere a periodicidade, medicação a preparar (DCI e dosagem), designação

e volume de solvente, via e ordem de administração e identificação do médico, dados que se encontram nos dossiês dos utentes, organizados na sala por ordem alfabética. Depois de conferidos todos os parâmetros, o farmacêutico e o enfermeiro do serviço assinam o mapa do doente em duplicado, sendo que um fica em arquivo nos SF e outro no processo clínico do doente, De seguida são também introduzidos os lotes no sistema informático e impressas as etiquetas identificativas de cada preparação e doente (4,5).

A dose para cada doente é calculada pelo sistema informático, com base nos parâmetros de cada doente e na fórmula previamente definida. Todas as semanas o farmacêutico efetua a verificação e exatidão dos cálculos. Todo o material é colocado num tabuleiro metálico e pulverizado com álcool etílico a 70%, de forma a manter as condições assépticas, e colocado no *transfer*, que permite o envio de material do exterior para a sala, sendo que as portas do mesmo são abertas à vez, garantindo a esterilidade do ar. O farmacêutico deve equipar-se antes de entrar na sala e também desinfetar a bancada antes de iniciar a preparação dos medicamentos citotóxicos, numa câmara de fluxo laminar vertical. Depois de preparados, devem ser rotulados e enviados para o exterior novamente pelo *transfer*. O farmacêutico que recebe o *transfer* no lado exterior coloca uma sinalética específica com as palavras “citotóxico”, “irritante” ou “vesicante” e realiza o acondicionamento numa embalagem de plástico destinada ao transporte de quimioterapia e coloca-os numa mala hermética com a identificação específica. A mala é transportada até ao hospital de dia e entregue ao enfermeiro do serviço, que então assina os mapas dos doentes e regista a hora de entrega no impresso adequado. Caso existam remanescentes de citotóxicos que não necessitem de serem reconstituídos, são armazenados com um prazo de validade de 7 dias após abertura e anota-se num ficheiro próprio. Para evitar este tipo de situação, é feita uma gestão dos materiais a usar de acordo com a validade, onde se colocam logo à disposição os materiais com prazo de validade inferior no início do dia. No fim de cada dia, é anotado em ficheiro informático o número de doentes de cada serviço e o número de preparações realizadas [4].

Durante o meu estágio neste setor auxiliei o acompanhamento farmacêutico, a confirmação do cálculo do volume de superfície de um utente, efetuei o registo diário da temperatura e pressão das duas câmaras de fluxo laminar, auxiliei na preparação das bandejas, bem como na sua receção pelos *transfers*, na colocação das sinaléticas e etiquetas, no acondicionamento das mesmas para transporte. Pude atender as chamadas para as confirmações dos utentes, anotar o horário para cálculo do tempo de demora na entrega, após a receção do duplicado assinado, bem como o cálculo total de preparações e o tempo médio por cada preparação. Também fiz a seleção dos utentes nos dossiês, para confirmar aqueles que ainda faziam tratamento no ano 2022 e os que deixaram de efetuar o mesmo até à data de estágio. Além disso, pude acompanhar e confirmar as requisições no dia

anterior ao dia de realização de preparações oftálmicas de Bevacizumab e Mitomicina para edema da retina, confirmadas no dia anterior para adiantar e possibilitar a sua realização no início do dia seguinte e, assim, minimizar os riscos na sua preparação, prévia à realização de citotóxicos do próprio dia. Neste processo, pude também ajudar no acondicionamento das seringas de preparações oftálmicas. Após o acondicionamento do Bevacizumab, pude acompanhar, num dos dias de preparação, a Doutora Olímpia Fonseca no processo de conferência de entrega das preparações, junto aos enfermeiros, efetuada atempadamente para garantia de estabilidade do fármaco.

Existem outros dias designados para outras preparações oftálmicas, como o caso do Ranibizumab que segue a mesma lógica de preparação e que também pude acompanhar.

7.1.1. Tabela de doses cumulativas de fármacos citotóxicos

A tabela de doses cumulativas máximas de medicamentos citotóxicos consiste numa tabela com esta informação que surge da continuação de um trabalho previamente desenvolvido. Nesta tabela, pude efetuar uma revisão dos fármacos nela inseridos, verificando através da lista de existências se existia algum em falta, ou que já não se encontre em uso no hospital. Concluí que todos os que se encontravam na lista ainda estavam em uso no hospital e acrescentei os que faltavam na mesma, bem como atualizei a informação de todos, confirmando sempre a dose cumulativa máxima e colocando observações que pudessem ser pertinentes na mesma. Além disso, acrescentei sempre a bibliografia utilizada, com a referência específica do capítulo e página, e foram sempre consultados o RCM do medicamento, o Lexicomp e o Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual, sendo também por vezes consultadas normas da Direção-Geral de Saúde, entre outros.

Um exemplo de fármaco presente nesta tabela é o Doxorrubicina, que possui uma dose cumulativa máxima de 450-550 mg/m² e, nas observações está inserido que nos casos de radioterapia torácica prévia ou durante o tratamento concomitante com agentes alquilantes esta dose passa para 400 mg/m².

7.2. Preparação de bolsas de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

Tal como na preparação de citotóxicos, também nas outras preparações estéreis é necessário manter as condições de assepsia, pelo que o sistema modular é colocado em funcionamento 30 minutos antes do início das preparações e a temperatura e pressão são anotadas. O farmacêutico deve validar estes parâmetros, as prescrições das preparações e depois efetuar

as mesmas. Todas as preparações estéreis não citotóxicas são preparadas em câmara de fluxo laminar horizontal.

7.2.1. Bolsas de nutrição parentérica

As bolsas de nutrição parentérica são preparadas na câmara de fluxo laminar horizontal, de forma a garantir a sua esterilidade. São constituídas por três compartimentos que se rompem aquando da sua preparação que incluem soluções de macronutrientes e eletrólitos e podem também ser aditivadas com oligoelementos e vitaminas.

Para a sua preparação, o farmacêutico deve verificar as prescrições e realizar a transcrição das mesmas para a aplicação informática, seleccionando o doente, dias de preparação e preenchendo os dados relativamente ao mesmo, como peso, altura, criança ou adulto e via de administração. Inserem-se ainda os lotes de cada componente a usar, o ritmo de perfusão e o médico prescriptor. A aplicação emite uma ficha de preparação e rótulo e dá-se início à mesma. O farmacêutico deve então seleccionar o material necessário, o qual deve desinfetar com álcool a 70%. O acondicionamento deve ser feito em bolsas fotoprotetoras, uma vez que são preparações sensíveis à luz e são armazenadas numa câmara frigorífica até serem entregues ao SC. Se ainda estiver no prazo de reconstituição, podem ser aproveitadas para outros doentes, em caso de sobra (4).

Durante o estágio acompanhei a preparação destas bolsas, desde a colocação do equipamento específico por parte do farmacêutico, até ao procedimento de preparação propriamente dito, além de acompanhar a preparação de outras bolsas. Acompanhei a impressão dos rótulos em duplicado, a colocação dos lotes e o cálculo do volume de perfusão das bolsas e também a verificação das condições das bolsas pelos dispositivos de humidade e oxigénio. Durante o tempo que estive nesta secção tive oportunidade de preparar as bolsas quer para nutrição parentérica central ou periférica, aditivadas ou não. Em todas as salas limpas, tive a oportunidade de participar no reabastecimento das mesmas.

7.2.2. Outras preparações estéreis

A preparação de soluções estéreis é realizada mediante uma ficha de preparação elaborada na aplicação informática com vários dados como registo, data e hora de preparação, identificação do médico e do doente, do SC ao qual se destina, nome da preparação, quantidade, fórmula e técnica, prazo de utilização e rubrica. Deve também ser feito um rótulo e para a sua preparação, todo o material deve estar em condições assépticas, assim como o manipulador (4).

Durante o meu tempo na área de realização de preparações estéreis pude acompanhar a preparação de um colírio estéril de atropina 0,01%, através de uma diluição, bem como a sua ficha de preparação e o rótulo, previamente preparados. Também acompanhei a preparação de dois manipulados estéreis, “Xarope de hidroxycarbamida 100mg/ml” (citotóxico) e “Cefuroxima 2%”(estéril), dos quais, no xarope verifiquei a conformidade de esterilidade pela confirmação no certificado de análise da matéria-prima, neste caso sacarose, da esterilidade da mesma. A preparação deste xarope apenas é efetuada, pois o custo económico do mesmo é muito elevado, então é efetuada uma intervenção farmacêutica sob a forma de obtenção deste fármaco, posteriormente registada no livro de intervenções farmacêuticas.

7.2.3. Controlo microbiológico

Todas as preparações referidas nos pontos 7.2.1 e 7.2.2 e os sistemas modulares onde são realizadas, são sujeitos a um controlo de esterilidade feito de forma regular. Este controlo implica avaliar a presença de “dedadas” das luvas, da avaliação do ar da câmara de fluxo e da sala de preparação, e de todo o material utilizado. Para o controlo dos citotóxicos, devido aos riscos que têm, prepara-se uma mistura de água estéril com NaCl a 0,9% nas mesmas condições das quais se preparam os citotóxicos. Todos os resultados são arquivados informaticamente numa planilha adequada. Além disso, também é sempre verificada a validade de todas as matérias-primas.

Nesta fase do estágio, pude acompanhar a verificação do controlo microbiológico, por exemplo, através da bolsa de nutrição parentérica referida no ponto 7.2.1, a qual fica de quarentena até ao resultado do teste. Se o resultado for negativo, pode ser utilizada e em caso contrário fica inutilizada. Além disso, verifiquei também o controlo microbiológico nas superfícies, realizado recorrendo a material como zaragatoas, para recolha das amostras das superfícies selecionadas e pude também observar a preparação da água estéril com NaCl a 0,9% para controlo microbiológico de citotóxicos. Noutro dia do estágio pude acompanhar novamente este processo e, além disso, acompanhar também o processo de controlo com as placas de gelose em ambas as salas.

7.3. Preparações não estéreis

A preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis é também realizada no setor de farmacotecnia. Usualmente precedidas de uma prescrição médica e a pedido de um SC ou outro setor dos SF por via informática e a sua preparação e receção é feita por um farmacêutico ou um TSDT do setor de farmacotecnia. Antes de cada preparação o manipulador assegura todas as condições da zona de trabalho, das matérias-primas e dos

documentos. Cada manipulado tem uma ficha de preparação na qual se confirmam as quantidades a preparar e é feito o cálculo das quantidades de matéria-prima a utilizar. A ficha tem também dados como data de preparação, designação, quantidade e concentração, lote, fórmula, material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, prazo de utilização e condições de conservação e rótulo. No fim de cada preparação, o farmacêutico efetua uma validação de todos os cálculos, quantidades, matérias-primas e ensaios de verificação (4).

Pude realizar a validação dos manipulados em conjunto com a Doutora Andreia Gaspar, onde um era uma preparação intermédia para outro, sendo totalmente consumido na preparação do segundo. Foi verificado que estava conforme para depois ser validado e efetuada a confirmação do rótulo e matérias-primas. Após a validação é efetuado o descarte dos resíduos nos sacos de lixo corretos, preto para a cartonagem e vermelho para possíveis contaminações de medicação. As matérias-primas são então arrumadas de acordo com a sua perigosidade e na prateleira em posição correta, como registado no folheto na porta do armário.

7.4. Reembalagem de medicamentos

No setor de farmacotecnia é realizada a reembalagem e rotulagem de medicamentos para a DDIDU e para a distribuição em ambulatório. São reembalados medicamentos que não são comercializados nas doses prescritas e medicamentos de embalagens múltiplas em embalagens individuais. Os medicamentos que não são fotossensíveis são reembalados no sistema FDS enquanto os fotossensíveis e citotóxicos são reembalados numa máquina semiautomática de reembalagem (MSAR) que permite esse tipo de acondicionamento. Os medicamentos para a DDIDU são reembalados no KARDEX e FDS. De modo a não haver contaminação cruzada, cada princípio ativo e lote são reembalados individualmente. Na nova embalagem consta um rótulo com a identificação da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, lote, laboratório e prazo de validade do medicamento original, sendo que depois de reembalado é atribuído um novo prazo de 6 meses.

A reembalagem é realizada por um TSDT e validada por um farmacêutico, processo que acompanhei e pude realizar durante o estágio. Todos os medicamentos devem ser verificados. Neste processo também é realizada uma listagem de lotes e validades, e junto aos equipamentos de reembalagem, também se encontra uma planilha com nomes dos mesmos. Tive oportunidade de fazer a validação da reembalagem automática (de reposição) através da confirmação da validade original e nova, lote, medicamento e laboratório/

distribuidor. Por fim, efetua-se um registo do número de erros por número de preparações (4).

8. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos definem-se como qualquer investigação realizada no ser humano com o objetivo de verificar efeitos farmacológicos, farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de medicamentos experimentais, para confirmar a sua eficácia e segurança, como descrito na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho (15).

Nos SF do CHUCB existe um gabinete de apoio ao Setor de Ensaios Clínicos, que recebe os participantes dos mesmos e no qual se armazena a medicação e documentação relativa aos ensaios em curso, a qual permanece no serviço durante, no mínimo, 15 anos após a conclusão dos mesmos. Neste setor trabalham farmacêuticos em tempo parcial que realizam funções como participar nas reuniões com as equipas de investigação, colaborar na definição dos procedimentos internos, gerir a medicação experimental, e garantir o seu bom armazenamento. Além disso, devem sempre manter a equipa informada sobre as atividades do setor, em caso de urgência.

Para iniciar o processo de ensaio clínico é primeiramente efetuada uma reunião na qual se assegura que os SF dispõem de todas as condições necessárias para a realização do mesmo e são identificados os procedimentos, os elementos da equipa que vai trabalhar no ensaio, as datas de início e de fim de recrutamento de participantes e o número esperado dos mesmos.

A receção de todos os medicamentos é efetuada exclusivamente pelos farmacêuticos, que garantem todas as condições e mantêm o registo de receção da mesma, bem como da temperatura à qual foi sujeita. Os medicamentos são depois dispensados, conforme prescrição e sempre sujeitos a dupla verificação por outro farmacêutico. Para garantir o cumprimento de todos os protocolos como adesão à terapêutica, segurança do participante e devolução da medicação, o farmacêutico presta informação verbal e escrita ao participante. A medicação que é devolvida é armazenada num armário específico para ser posteriormente contabilizada e por fim destruída (4).

A informação sobre os ensaios clínicos foi apresentada durante o estágio pela Doutora Inês Eusébio, que explicou e forneceu os procedimentos internos destes ensaios para a aquisição de conhecimentos deste setor.

9. Conclusão

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar pude acompanhar o funcionamento de todos os setores afetos aos SF do CHUCB e observar o trabalho fulcral que o farmacêutico desempenha nesta área.

Ao longo de todo o estágio, desempenhei várias tarefas que me permitiram obter novos conhecimentos, principalmente nos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, bem como melhorar conhecimentos prévios dos anos académicos, por exemplo, na reconciliação terapêutica e preparações de medicamentos.

Em suma, pude obter novos conhecimentos e aprendizagens e verificar o funcionamento dos SF que permitem a muitos doentes uma melhoria na sua qualidade de vida, também do trabalho fundamental do farmacêutico na promoção do uso correto do medicamento, quer junto dos doentes, como dos profissionais das equipas multidisciplinares que estes acompanham diariamente.


10. Referências bibliográficas

1. Farmácia Hospitalar [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
2. Farmácia Hospitalar CE. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. INFARMED. 2005 Mar [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo B [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2021 Dec [cited 2022 Mar 7]. Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/capitulo_b_aquisicao_e_armazename nto_mbpfh_51994920661de231b9a124.pdf
4. Serviços Farmacêuticos CHUCB. Procedimentos Operativos CHUCB.
5. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2013 Nov [cited 2022 Mar 9]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
6. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica [Internet]. INFARMED. [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica
7. Decreto-Lei no. 80/2018 [Internet]. Diário da República. 2018 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880>
8. GCL – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos – CH | Cova da Beira [Internet]. CHUCB-Ministério da Saúde. 2018 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/comissao-de-controlo-e-infecao-hospitalar/>

9. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2019 May [cited 2022 Mar 20]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf
10. Decreto - Lei n.o 176/2006 [Internet]. Diário da República. 2006 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
11. Portaria n.o 981/98, de 8 de Junho [Internet]. INFARMED. 1998 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
12. Decreto-Lei n.o 15/93 [Internet]. Diário da República. 1993 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-regulamentar/61-1994-619306>(<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>)
13. Despacho Conjunto n.o 1051/2000 [Internet]. Diário da República. 2000 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho-conjunto/1051-2000-3623673>
14. Manual De Boas Práticas Hospitalares [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 1999 [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boas_praticas_farmacia_hospitalar_1999_20386447515b3249f13a886.pdf
15. Lei n.o 73/2015, [Internet]. Diário da República. 2015 [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/73-2015-69879383>

Anexos

Anexo 1- Declaração de Presença em formação de Citotóxicos



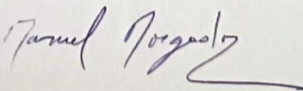
Declaração

No dia 10 de maio de 2022, Johann Lopes Tinoco, passaporte nº FR256083, aluno do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior - Covilhã, com o nº de aluno 38873, a realizar o estágio de Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), recebeu formação no âmbito dos Procedimentos de atuação para a resolução de acidentes envolvendo citotóxicos. Foi dada formação sobre "Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos" (CHCB.PO.FARM.03). A ação de formação teve a duração total de 1 hora e teve lugar nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB, tendo sido abordados os seguintes conteúdos: a) Perigosidade dos medicamentos citotóxicos; b) Composição do kit de contenção de derrames de citotóxicos; c) As diversas localizações dos kits de contenção de derrames de citotóxicos; d) Procedimentos em caso de derrame ou exposição acidental.

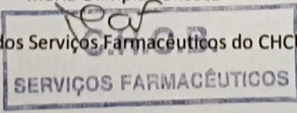
Por ser verdade e me ter sido solicitada, passo a presente declaração que vai por mim e pela Exma. Sra. Diretora dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB, Dra. Olímpia Fonseca, assinada e datada.

CHUCB, 11 de maio de 2022

Manuel Morgado
Farmacêutico Hospitalar do CHUCB



Maria Olímpia Fonseca
Diretora dos Serviços Farmacêuticos do CHUCB



Anexo 2 - Ficha de preparação de Manipulado - Solução de Ácido Bórico à Saturação

FARMÁCIA SIMÕES
 J. Têc. Carla-Cristina de Chamei Mendes
 Calçada do Tójal 102-A - Berfica
 1100-597 Lisboa - Tel.: 21 764 96 49
 NIPC: 513 837 851
 (Carimbo da Farmácia)

Medicamento controlado
 em Farmácia
 A II

Ficha de Preparação

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGPA.II.1)

Forma farmacêutica: solução

Data de preparação: 04/03/2022

Número do lote: 04/2022

Quantidade a preparar: 30 ml

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido bórico	<u>002/29819</u>	<u>Pimer</u>	—	5,0 g	<u>1,5 g</u>	<u>1,5 g</u>	<u>[assinatura]</u> <u>04/03/22</u>	<u>[assinatura]</u>
Álcool a 70 % (V/V)	<u>2110701</u>	<u>Monallkiva</u>	—	q.b.p. 100 ml	<u>q.b.p. 30ml</u>	<u>q.b.p. 30ml</u>	<u>[assinatura]</u> <u>04/03/22</u>	<u>[assinatura]</u> <u>4/03/2022</u>

Preparação

	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	<u>[assinatura]</u>
2. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70 % (V/V) correspondente a de cerca de ¼ da quantidade total de solução a preparar.	<u>[assinatura]</u>
3. Pesar o ácido bórico, e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.	<u>[assinatura]</u>
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70 % (V/V) e agitar durante 20 segundos.	<u>[assinatura]</u>
5. Deixar a proveta em repouso durante 1 hora, agitando-a, durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos. Início: <u>14 H 20</u> Final: <u>15 H 20</u>	<u>[assinatura]</u>
6. Filtrar a solução obtida em 5.	<u>[assinatura]</u>
7. Lavar o material utilizado.	<u>[assinatura]</u>
8. Secar o material.	<u>[assinatura]</u>

Rubrica do Director Técnico: [assinatura] Data: 4/03/2022

Embalagem

1. Embalar a solução em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI).

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
Frasco contêgotes de vidro âmbar	_____	Alliance

Capacidade do recipiente: 2 x 20 ml

Operador: [assinatura]

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
SOLUÇÃO ALCOÓLICA DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO (FGP A.II.1.)	
<i>Nome do prescriptor</i> 100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico (Quantidade dispensada) Contém álcool a 70% (V/V) Medicamento para aplicação auricular Uso externo Não ingerir	(Data de preparação) (Prazo de utilização) Conservar à temperatura ambiente no frasco bem fechado (Nº do lote) Manter fora do alcance das crianças

Operador: [assinatura]

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS 1.1. Aspecto Verificar conformidade com a especificação	Solução límpida e transparente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>[assinatura]</u>

Rubrica do Director Técnico: [assinatura] Data: 4/03/02

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1.2. Cor Verificar conformidade com a especificação	Solução incolor	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR" DA FPVI	Texto "Preparações para Uso Auricular" (PGF, Parte I, Cap. 1, 1.3 Formas Farmacêuticas)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
3. QUANTIDADE Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação	<u>30</u> ml (e 5%) (quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

Aprovado Rejeitado
 Supervisor *[Signature]* *di 03/02*

Nome e morada do doente

Nome do prescritor

Dra Marta Marques

Anotações

2 frascos de 20ml para adequar a quantidade prescrita de 30ml.

Rubrica do Director Técnico
Data

[Signature] *di 03/02*

