



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de uma formulação para  
administração de sRNA**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Diana Sofia Tiago Esteves**

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

Orientadora: Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa  
Co-orientadora: Prof. Doutora Adriana Oliveira dos Santos

**Covilhã, junho de 2019**



## Agradecimentos

Começo por agradecer à Professora Fani Sousa e à Professora Adriana Santos que despenderam muitas horas do seu tempo, e me transmitiram rigor no trabalho ao elaborar esta dissertação, mas principalmente porque me instituíram o gosto pela investigação, mesmo quando ela nos presenteia com adversidades. Sou muito grata por isso.

Agradeço à equipa da Farmácia Diamantino, que se empenhou em formar mais uma farmacêutica, mesmo que isso implicasse mais trabalho nos seus dias já atarefados e à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, que me demonstraram o que é ser um farmacêutico hospitalar. Cada elemento contribuiu para a profissional que vou ser.

Agradeço do fundo do coração aos meus pilares, pai, mãe, mana Dina e mana Elisa por me transmitirem valores, por toda a paciência, por todos os dias me motivarem nesta jornada e por me ensinarem que só com trabalho conseguimos alcançar o que ambicionamos. Ao Santiago e ao Henrique por me saberem distrair quando era preciso. Sem vocês seria impossível concluir este percurso.

Às minhas miúdas, Catarina, Margarida, Mariana e Sofia, por estarem presentes (mesmo que fosse à distância) para me motivar e perceber que não estava sozinha. Obrigada por todos abraços nos momentos em que parecia impossível continuar.

Ao Vasco, que sem dúvida foi aquele que me amparou mais dissabores neste percurso, mas também partilhou comigo cada vitória.

A todos os que fizeram parte desta caminhada, muito obrigada!



## Resumo

O presente relatório para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas foi realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, lecionado na Universidade da Beira Interior. É composto por três capítulos, onde o capítulo I é referente à componente de investigação e os capítulos II e III relatam a experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária e Hospitalar, respetivamente.

O capítulo I refere-se à componente de investigação designada “Desenvolvimento de uma formulação para administração de sRNA” que foi levado a cabo no Centro de Investigação em Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior. O trabalho experimental organizou-se seguindo a sequência do processo biotecnológico desde a produção, passando pela extração e formulação para veicular o sRNA. O acompanhamento das características das formulações foi feito através da medição do tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão, potencial zeta e a eficiência de encapsulação avaliada através de eletroforese. Obtiveram-se nanoemulsões para veicular o biofármaco.

Os capítulos II e III relatam os conhecimentos e competências adquiridas na Farmácia Diamantino e no Hospital Sousa Martins. Estes representam as duas vertentes profissionalizantes ao longo das 20 semanas de estágio e descrevem os pontos transversais ao circuito do medicamento, nomeadamente as tarefas de aprovisionamento, armazenamento, distribuição, dispensa, aconselhamento ao utente, produção e controlo do medicamento, bem como a atuação por parte do farmacêutico nas atividades mencionadas.

## Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, sRNA, formulação, biofármacos



## Abstract

This report to obtain the master's degree in Pharmaceutical Sciences was carried out within the scope of the "Internship" Curricular Unit of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences taught at the University of Beira Interior. It is composed of three chapters, where chapter I refers to the research component and chapters II and III report the professional experience in Community and Hospital Pharmacy, respectively.

Chapter I refers to the research component called "Development of a formulation for sRNAs' administration", which was carried out at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior. The experimental work was organized following the sequence of the biotechnological process, from production, through extraction and formulation of the sRNA. The follow up of the characteristics of the developed formulations was done by measuring the droplet size, polydispersity index, zeta potential and the encapsulation efficiency was evaluated by electrophoresis. Nanoemulsions were obtained to deliver the biopharmaceutical.

The chapters II and III include the knowledge and skills acquired at the Diamantino Pharmacy and at the pharmaceutical services of Hospital Sousa Martins. These chapters represent the two professional components during the 20-week internship and describe the sections of the drug circuit, namely the tasks of purchasing and stock management, distribution, dispensing, patient counselling, drug production and control, as well as the performance of the pharmacist in the mentioned activities.

## Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, sRNA, formulation, biopharmaceuticals



# Índice

Capítulo I - Desenvolvimento de uma Formulação para Administração de sRNA .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. miRNAs - Algumas Considerações sobre a Molécula .....	1
1.2. A Doença de Alzheimer .....	3
1.2.1. Papel dos miRNAs na Doença de Alzheimer .....	4
1.3. A Importância dos Biofármacos - Vantagens e Desvantagens .....	5
1.4. Formulações para Veicular pré-miRNA .....	6
1.4.1. Nanoemulsões .....	6
2. Objetivos .....	7
3. Materiais e Métodos .....	7
3.1. Produção de sRNA em <i>Escherichia coli</i> .....	8
3.2. Extração de sRNA .....	8
3.3. Eletroforese em Gel de Agarose .....	9
3.4. Preparação de Formulações para Veicular sRNA .....	9
3.4.1. Preparação de Nanocomplexos de Ca <sup>2+</sup> -sRNA .....	9
3.4.2. Preparação de Nanoemulsões .....	10
3.5. Avaliação das Características das Emulsões .....	11
3.5.1. Medição do Tamanho Hidrodinâmico e Potencial Zeta .....	11
3.5.2. Avaliação da Capacidade de Encapsulação .....	11
4. Resultados e Discussão .....	12
4.1. Produção e Extração de sRNA .....	12
4.2. Nanocomplexos de Ca <sup>2+</sup> -sRNA .....	13
4.2.1. Tamanho Hidrodinâmico e Potencial Zeta .....	14
4.2.2. Avaliação da Capacidade de Encapsulação .....	20
5. Conclusão .....	23
6. Bibliografia .....	25
1. Introdução .....	29
1.1. Princípios Básicos da Legislação Farmacêutica .....	29
1.2. Farmácia Comunitária: O Seu Papel na Comunidade .....	29
2.2. Recursos Humanos .....	30
2.3. Caracterização do Espaço .....	31
2.3.1. Espaço Exterior .....	31
2.3.2. Espaço Interior .....	32
2.3.3. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia .....	34
3. Informação e Documentação Científica .....	34
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde .....	35

4.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes .....	36
5. Aprovisionamento e Armazenamento .....	37
5.1. Critérios para a Seleção de um Fornecedor .....	38
5.2. Encomendas.....	38
5.3. Armazenamento.....	40
5.4. Controlo dos Prazos de Validade .....	40
5.5. Devoluções .....	41
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	41
6.1. Comunicação com o Utente .....	42
6.2. Farmacovigilância.....	43
6.3. Medicamentos Fora de Uso.....	43
7. Dispensa de Medicamentos .....	44
7.1. Verificação Farmacêutica da Receita Médica .....	44
7.2. Regimes de Comparticipação .....	45
8. Automedicação .....	46
8.1. Aconselhamento e Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	47
9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....	47
9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene .....	48
9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial .....	48
9.3. Produtos Dietéticos Infantis.....	49
9.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais.....	49
9.5. Medicamentos de Uso Veterinário .....	50
9.6. Dispositivos Médicos .....	50
10. Preparação de Medicamentos.....	50
11. Serviços Adicionais Prestados pela Farmácia .....	52
11.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos, Fisiológicos e Físicos .....	53
11.1.1. Pressão Arterial .....	53
11.1.2. Glicémia, Perfil Lipídico, Ácido Úrico e Hemoglobina .....	53
11.1.3. Determinação de Parâmetros Físicos - Medição da Estatura e Peso .....	54
11.2. Outros Serviços .....	54
11.2.1. Serviço de Nutrição.....	54
11.2.2. Serviço de Podologia .....	54
11.2.3. Serviço de Dermofarmácia .....	55
11.2.4. Serviço do Pé Diabético.....	55
11.2.5. Consulta Farmacêutica.....	55
11.2.6. Serviço de Preparação Individualizada da Medicação .....	56
11.2.7. Administração de Injetáveis e Vacinas .....	57
11.2.8. Rastreios e Educação para a Saúde .....	57

12. Contabilidade e Gestão .....	58
12.1. Processamento e Faturação do Receituário .....	58
13. Outras Atividades .....	59
14. Considerações finais .....	59
15. Bibliografia .....	60
Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar .....	63
1. Introdução .....	63
1.1. Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E .....	64
1.2. Caracterização dos Serviços Farmacêuticos da ULSG.....	64
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	65
2.1. Aprovisionamento .....	65
2.2. Sistema e Critérios de Aquisição .....	66
2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos .....	67
2.4. Armazenamento .....	68
3. Distribuição .....	70
3.1. Distribuição Clássica.....	70
3.2. Reposição por <i>Stocks</i> Nivelados .....	71
3.3. Distribuição Personalizada .....	71
3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária .....	71
3.5. Distribuição a Doentes em Ambulatório .....	72
3.6. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial .....	73
3.7. Distribuição de Medicamentos para as Restantes Unidades da ULSG .....	74
4. Produção e Controlo .....	74
4.1. Reconstituição de Fármacos Cítotóxicos.....	75
4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis .....	75
4.3. Reembalagem e Rotulagem .....	76
5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica .....	78
6. Farmacovigilância .....	79
7. Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos .....	79
8. Nutrição Assistida.....	80
9. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica .....	80
10. Acompanhamento da Visita Médica .....	81
11. Atividades Farmacêuticas na Enfermaria .....	82
12. Comissões Técnicas .....	82
13. Conclusão .....	83
14. Bibliografia .....	84
Anexos .....	86
Anexo 1. Nota de Devolução .....	86
Anexo 2. Protocolo de Encaminhamento para o Serviço de Pé Diabético .....	87
Anexo 3. Imagens da <i>PillBox</i> .....	88

Anexo 4. Certificado de Participação “1º Seminário de Oncologia do Fundão: Cancro colorretal: Conhecer para Prevenir” .....	89
Anexo 5. Certificado de Participação “Workshop Estomaterapia” .....	90
Anexo 6. Nota de Encomenda e Guia de Remessa .....	91
Anexo 7. Certificado de Curso de e-learning sobre Farmacovigilância .....	93

## Lista de Figuras

Figura 1. 1. Diagrama representativo da classificação dos diversos tipos de RNA mediante a sua função.....	1
Figura 1. 2. Biogénese das moléculas de microRNA Legenda: nt- nucleótidos; 3'UTR -3' Untranslated region RISC- complexos silenciadores induzidos por RNA (adaptada da referência 4) .....	2
Figura 1. 3. Esquema representativo do processo biotecnológico Legenda: E.coli - Escherichia coli. ....	8
Figura 1. 4. Diagrama representativo do procedimento de formação de nanocomplexos de Ca <sup>2+</sup> -sRNA.....	9
Figura 1. 5. Procedimento de preparação da emulsão: a) Fase oleosa; b) fase oleosa com metade da quantidade total de fase aquosa, após agitação; c) emulsão preparada após adição da restante água e agitação .....	10
Figura 1. 6. Imagem de eletroforese em gel de agarose 1%, representativa da extração de ácidos nucleicos. a) Duas amostras de extratos de ácidos nucleicos totais. b) Duas amostras de extratos de sRNA puros. ....	12
Figura 1. 7. Comparação do tamanho e índice de polidispersão (PDI) obtidos nas emulsões com fases anidras 1, 1+, 2 e 2+, sem e com adição de sRNA. ....	15
Figura 1. 8. Comparação dos tamanhos e índice de polidispersão (PDI) das emulsões obtidas com as fases anidras 1+ e 2+ e da influência da concentração de sRNA na fase aquosa adicionada. ....	16
Figura 1. 9. Comparação do potencial zeta das emulsões com e sem RNA, obtidas com as fases anidras 1, 1+, 2 e 2+. ....	16
Figura 1. 10. Representação das emulsões sem lípido catiónico com e sem sRNA .....	18
Figura 1. 11. Comparação dos tamanhos e PDI das emulsões obtidas com as fases anidras 1+ e 1++ e da influência do método de adição da fase aquosa .....	19
Figura 1. 12. Comparação dos tamanhos e índice de polidispersão (PDI) das emulsões obtidas com a fase anidra 3 e a influência das condições de armazenamento e agitação .....	20
Figura 1. 13. Avaliação da encapsulação das E1 <sup>sRNA</sup> e E1 <sup>+sRNA</sup> através da destabilização com isopropanol.....	21
Figura 1. 14. Efeito de diferentes agentes destabilizantes nas nanoemulsões de E1 <sup>+sRNA</sup> . ....	22
Figura 1. 15. Eletroforese em gel de agarose 1% sem greensafe. Legenda: 1- E1 <sup>+sRNA</sup> ; 2- E1 <sup>sRNA</sup> ; 3- E1 <sup>++sRNA</sup> .....	23



## Lista de Tabelas

Tabela 1. 1. Resumo de alguns microRNAs com influência descrita na doença de Alzheimer ...	5
Tabela 1. 2. Resumo das vantagens e desvantagens da utilização de biofármacos .....	5
Tabela 1. 3 Descrição da composição qualitativa de cada fase anidra utilizada no trabalho experimental. ....	10
Tabela 1. 4. Quantificação de sRNA e quociente ( $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ ) .....	13
Tabela 2. 1. Elementos da equipa da farmácia Diamantino e respetivas funções (* - prestadoras de serviços). . . . .	29



## Lista de Acrónimos

AFP	Associação das Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
APOE	Apolipoproteína E
APP	Precursor da proteína amiloide
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
BACE	Beta-secretase
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional de Produto
DA	Doença de Alzheimer
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DO	Densidade Ótica
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
E.P.E.	Entidade Pública Empresarial
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GHAF	Gestão Hospitalar e Armazém de Farmácia
HSM	Hospital Sousa Martins
INFARMED I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
microRNA	micro Ácido Ribonucleico
miR	microRNA
miRNA	microRNA
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos A Receita Médica
mRNA	RNA mensageiro
MSRM	Medicamentos Sujeitos A Receita Médica
PIM	Preparação individualizada da medicação
PSEN	Presenilina
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RISC	Complexos Silenciadores Induzidos por RNA
SAMS	Serviços De Assistência Médico-Social
SMS	Short Message Service
sncRNA	Pequeno RNA não codificante
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UDIFAR	Udifar Cooperativa Farmacêutica, C.R.L.
ULS	Unidade Local de Saúde



# Capítulo I - Desenvolvimento de uma Formulação para Administração de sRNA

## 1. Introdução

### 1.1. miRNAs - Algumas Considerações sobre a Molécula

Os microRNAs (muitas vezes abreviadamente denominados miRNAs ou miRs) pertencem a um subgrupo de pequenos RNAs não codificantes ou regulatórios, que estão envolvidos no processo de silenciamento de genes (1). Isto significa que são moléculas que não codificam nenhuma proteína, mas são capazes de atuar sobre o RNA mensageiro (mRNA), conduzindo à sua degradação ou promovendo o bloqueio da tradução devido à ligação miRNA/mRNA. Assim, os miRNAs podem suprimir a expressão de genes alvo, sendo responsáveis pela regulação pós-transcricional (2).

Os pequenos RNAs não codificantes têm vindo a ser associados à proteção das células contra a infeção por vírus, bem como o silenciamento de genes específicos. Os miRNAs incluem-se na classificação de pequenos RNAs não codificantes, sncRNAs (do inglês *small non-coding RNAs*), à semelhança de outros sncRNAs como os *small interfering RNAs* (siRNAs) e os *piwi-interacting RNAs* (piRNAs). A Figura 1.1. pretende elucidar a classificação dos diferentes tipos de RNA, e sua organização mediante a função.

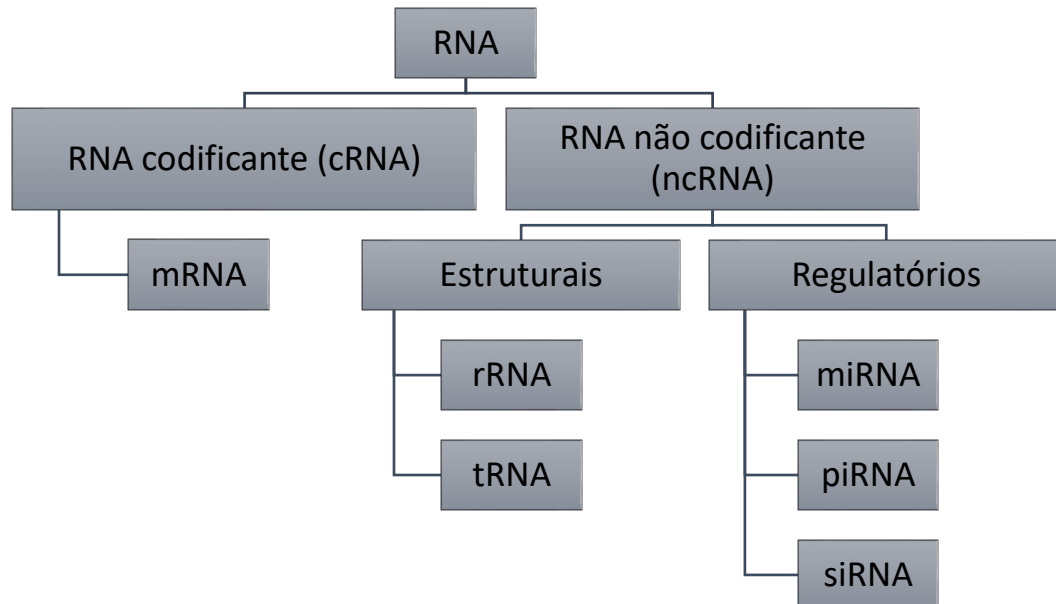


Figura 1. 1. Diagrama representativo da classificação dos diversos tipos de RNA mediante a sua função.

Os miRNA são moléculas de cadeia simples, tipicamente com um tamanho entre os 19-25 nucleótidos (3). A sua biogénese (Figura 1.2.) inicia-se no núcleo das células, com a transcrição

dos genes que codificam o miRNA. Esta sequência de genes pode encontrar-se quer em regiões intergênicas, quer intragênicas do genoma (4). A transcrição desta sequência, que tem mais de 100 nucleótidos, é feita pela RNA polimerase II e origina o pri-miRNA, um precursor primário do miRNA. Muitas vezes, um pri-miRNA contém as sequências de vários miRNAs maduros (5). Os pri-miRNAs sofrem um rearranjo na sua estrutura para formar o característico *hairpin* e são depois processados, em dois passos sequenciais, por um complexo composto pela RNase III Drosha e pela DGCR8. Este processamento do pri-miRNA dá origem ao pré-miRNA, um precursor em forma de *hairpin* com cerca de 70 nucleótidos.

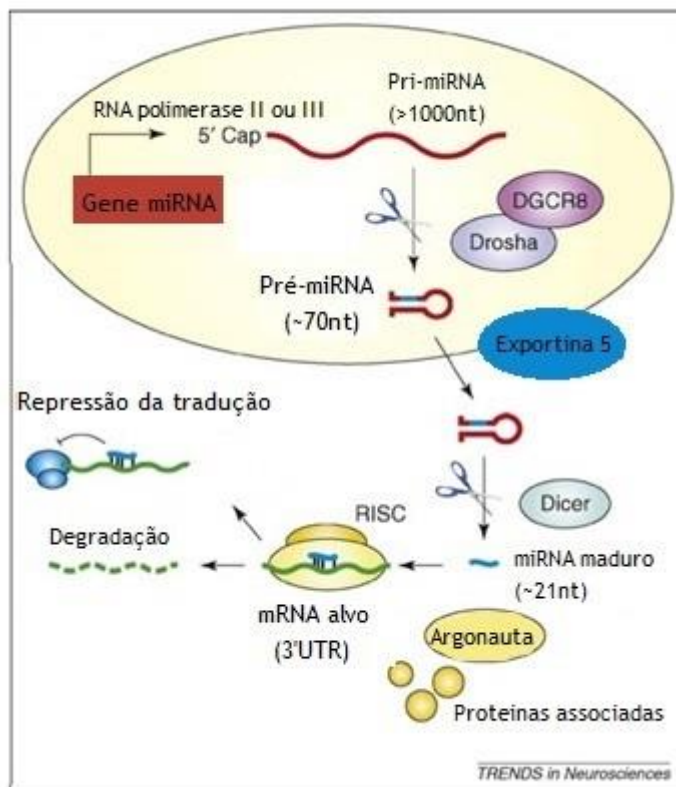


Figura 1. 2. Biogénese das moléculas de microRNA. Legenda: nt- nucleótidos; 3'UTR -3' *Untranslated region* RISC- complexos silenciadores induzidos por RNA (adaptada da referência 4).

Posteriormente, a molécula de pré-miRNA é transportada do núcleo para o citoplasma através do transportador nuclear, a exportina 5. É no citoplasma que ocorre o processamento do pré-miRNA, em que o *loop* terminal é removido pela Dicer e os cofatores que lhe estão associados. Neste ponto da biogénese a molécula é de dupla cadeia e tem cerca de 20 pares de bases. Ocasionalmente, após a clivagem pelas helicases ambas as cadeias resultantes podem ser funcionais, contudo, geralmente uma cadeia é selecionada e torna-se funcional, enquanto a outra cadeia é degradada.

Uma vez na forma madura e funcional, o miRNA vai exercer a sua função regulatória nos complexos silenciadores induzidos por RNA (RISC) onde vai encontrar o mRNA para o qual tem complementaridade e vai exercer a sua função de silenciamento (5).

Os miRNA são endógenos e existe uma grande diversidade de miRNAs humanos, estando já descritos aproximadamente 1000 miRNAs diferentes (2).

Ainda não é totalmente explícito como é que um único miRNA silencia vários mRNA, mas sabe-se que cerca de 30% das proteínas humanas são alvos de miRNAs (6). Por este motivo, a desregulação dos níveis de miRNAs pode favorecer o desenvolvimento de determinadas doenças, como é o caso, já descrito sobre a alteração dos níveis de miR-29 e a maior propensão para desenvolver a doença de Alzheimer (4,6-10).

Podemos assim perceber que o RNA não é um mero intermediário no processo de síntese proteica como inicialmente se pensava, mas tem um papel ativo na regulação da expressão génica e consequentemente no controlo de inúmeras funções celulares.

Associado à importância da classe dos microRNAs na regulação da expressão do mRNA, foi também identificado o seu potencial de utilização enquanto estratégia terapêutica, com diversas funções, dependendo se a alteração está relacionada com a sua sub- ou sobre-expressão. Se o problema é a sua sub-expressão, então podem ser administradas moléculas que mimetizam os miRNAs ou podem ser administrados plasmídeos/vetores que expressam os miRNAs alvo, de forma a reestabelecer os seus níveis e função. Quando, por outro lado, o problema está relacionado com a sua sobre-expressão, pode seguir-se uma estratégia de administração de antagomirs, que são cadeias *antisense* dos miRNAs, que devido à complementaridade se vão ligar ao miRNA e inibir a sua atividade. Em alternativa também podem ser administrados os oligonucleótidos anti-miRNA que são cadeias sintéticas que suprimem a atividade dos miRNA por existir complementaridade com este (11,12).

## 1.2. A Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É a forma mais comum de demência e é uma doença neurodegenerativa tal como a doença de Parkinson ou a doença de Huntington (6,10). Compreender a forma como surge é uma tarefa desafiante, pois tanto fatores genéticos como fatores ambientais podem ter influência no desencadear e progressão da doença.

Com a evolução do conhecimento sobre a doença, identificaram-se alguns fatores de risco nomeadamente a idade, dieta rica em gorduras e pobre em vegetais, hipercolesterolémia, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e a ocorrência de traumas cerebrais (6). São raros os casos, mas sabe-se que cerca de 1% dos doentes desenvolve DA devido a fatores genéticos, nomeadamente quando têm mutações autossómicas dominantes na presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2), e no gene da proteína precursora amiloide (APP), ou então têm a forma  $\epsilon 4$  do gene da Apolipoproteína E (APOE) (10,13,14). As mutações na PSEN1, PSEN2 e na APP promovem a acumulação do péptido AB. Quanto à mutação na APOE  $\epsilon 4$ , podem identificar-se quatro formas possíveis de apresentar este gene, APOE  $\epsilon 1$ , APOE  $\epsilon 2$ , APOE  $\epsilon 3$  e APOE  $\epsilon 4$ , e aqueles que herdaram de um dos progenitores a forma APOE  $\epsilon 4$  têm maior propensão para desenvolver a doença e até a desenvolvê-la mais cedo do que aqueles que têm as outras formas da APOE (13).

Fisiopatologicamente, a DA caracteriza-se pela acumulação de dois tipos de produtos, as placas  $\beta$ -amilóide e emaranhados neurofibrilares, no cérebro. O principal constituinte das placas  $\beta$ -

amiloide é um péptido derivado da APP, enquanto o principal constituinte dos emaranhados neurofibrilares é a forma hiperfosforilada da proteína tau. Enquanto a deposição das placas  $\beta$ -amiloide está estreitamente relacionada com o início da manifestação da doença de Alzheimer, a deposição da proteína tau hiperfosforilada está relacionada com a severidade da doença (8). Como consequência destas deposições, há perda irreversível da função neuronal e há morte de neurónios, pois as redes de comunicação entre neurónios ficam comprometidas (10). Assim, manifestam-se os principais sintomas que afetam a maioria dos doentes, sendo também os indícios iniciais da doença: dificuldade em formar novas memórias e retê-las. À medida que os danos vão sendo cada vez maiores, os doentes começam a demonstrar outras complicações como (13,15):

- Dificuldade em realizar as tarefas da rotina diária;
- Alterações na perceção de objetos, rostos e palavras;
- Afastamento do trabalho ou das atividades sociais;
- Dificuldade em expressar-se verbalmente ou através da escrita;
- Alterações no humor e personalidade.

Nas fases avançadas da doença, o declínio das funções cognitivas vai ser de tal modo que mesmo a realização de atividades diárias vai exigir ajuda de outrem (higiene, alimentação etc.) (13). Atualmente as terapêuticas disponíveis são os inibidores da acetilcolinesterase, como a galantamina, rivastigmina e o donepezilo e os antagonistas dos recetores NMDA, como a memantina (16). Estas opções terapêuticas propõem-se apenas a atuar nos sintomas e não têm qualquer efeito na progressão da doença. O modo de atuação destas ferramentas terapêuticas é limitante, uma vez que os tratamentos atuais não providenciam qualquer hipótese de cura, o que se revela uma grande lacuna, visto tratar-se de uma doença tão incapacitante e debilitante, e que afeta uma porção significativa da população.

### 1.2.1. Papel dos miRNAs na Doença de Alzheimer

O estudo sobre o papel dos miRNAs tem vindo a crescer ao longo do tempo e sabe-se que estes interferem em diversos mecanismos celulares. Logo, a desregulação dos níveis de miRNAs pode estar associado ao desenvolvimento das doenças cardiovasculares, doenças do foro oncológico e também as doenças neurodegenerativas.

No que diz respeito aos níveis de miRNAs na DA, a literatura diz que há cerca de 30 espécies que estão sub-expressas no cérebro humano. Estes miRNAs intervêm na expressão da APP de três formas diferentes (direta, indireta e regulação do *splicing*) e assim intervêm ou regulam a formação das placas AB (8,9).

Alguns dos microRNAs com influência estabelecida na doença de Alzheimer estão representados na Tabela 1.1.

Tabela 1. 1. Resumo de alguns microRNAs com influência descrita na doença de Alzheimer.

miRNA	Alteração	Alvo biológico	Implicação na DA	N.º da referência
9, 15	Sub-expresso	BACE - 1	Aumento da via amiloide, aumento da produção de A $\beta$	(6,9,17)
29a	Sub-expresso	BACE - 1	Aumento da via amiloide, aumento da produção de A $\beta$	(6,17)
19	Sub-expresso	APP	Aumento da produção de A $\beta$	
101	Sub-expresso	APP	Aumento da produção de A $\beta$	
106	Sub-expresso	APP	Aumento da produção de A $\beta$	
Let 7-i	Sub-expresso	APP	Aumento da produção de A $\beta$	(9,17)
146a	Sobre-expressão	Fator H do complemento	Aumento da inflamação	
181c	Sub-expresso	ATM	Aumento dos danos no DNA	

### 1.3. A Importância dos Biofármacos - Vantagens e Desvantagens

Os biofármacos são ferramentas terapêuticas produzidas em organismos vivos (sejam eles bactérias, animais ou plantas). As terapias com biofármacos são altamente efetivas em diversas doenças crônicas, por exemplo, através da engenharia genética consegue-se introduzir e manipular a expressão do produto de interesse no hospedeiro escolhido (18).

De facto, as terapêuticas com base nos miRNAs são promissoras, pois demonstram potência, duração no silenciamento dos genes, segurança e facilidade no processo de produção. Contudo, as características intrínsecas a estas moléculas acabam por conduzir a alguma limitação à aplicação, nomeadamente devido à sua rápida degradação na corrente sanguínea, carga negativa e consequente dificuldade de penetrar nas células alvo (19). Assim, as maiores desvantagens destas abordagens terapêuticas estão relacionados com a dificuldade de ultrapassar as barreiras biológicas, para uma entrega eficaz ao cérebro do doente (11).

Tabela 1. 2. Resumo das vantagens e desvantagens da utilização de biofármacos.

Vantagens (20-22)	Desvantagens (20-23)
-Elevada especificidade no silenciamento do alvo biológico;	-Baixa biodisponibilidade;
-Potência e duração (do silenciamento dos genes) necessária para a utilização;	-Toxicidade mediada por resposta imune;
-Perfil de segurança adequado;	-Efeitos <i>off-target</i> .
-Facilidade no processo de produção.	

## 1.4. Formulações para Veicular pré-miRNA

A literatura descreve algumas formas de veicular miRNA, nomeadamente recorrendo à preparação de políplexos ou nanocomplexos (24,25). Ainda assim, urge desenvolver formulações mais eficientes na veiculação pre-miRNAs. Uma vez reconhecido o potencial dos miRNAs enquanto instrumento terapêutico e identificados aqueles que estão sub-expressos surge a necessidade de desenvolver um sistema de entrega que veicule estes biofármacos e lhes permita manter a potência e estabilidade requeridas.

Como os miRNAs são macromoléculas moderadamente hidrofílicas, carregadas negativamente, a sua biodisponibilidade e capacidade de atravessar membranas celulares é diminuída (11). Para além disso, estas biomoléculas estão sujeitas à clivagem por ação das nucleases e caso fossem administradas sem qualquer adjuvante seriam degradadas, perdendo a sua função e utilidade terapêutica (23,26). Encontrar uma formulação que permita que o sRNA (*small RNA*) aceda ao interior das células alvo é preponderante para o sucesso da terapêutica. Para além disso, há que ter em conta que as células alvo deste biofármaco (pre-miR-29) estão protegidas pela barreira hematoencefálica. Esta é uma barreira celular extremamente restritiva, com permeabilidade seletiva, diversos recetores e transportadores específicos, que limita o acesso dos diversos sistemas de entrega desenvolvidos e consequentemente a eficácia de tratamento (11).

Assim, a forma farmacêutica a desenvolver deverá (11,27):

- Ser do grupo dos sistemas de entrega não virais, para minimizar os custos de produção, diminuir a imunogenicidade e aumentar a segurança;
- Poder ser administrada de forma não invasiva, procurando aumentar a *compliance* da administração e que esta ocorra de forma cómoda para o doente;
- Conseguir ultrapassar as barreiras que dificultam a entrega do biofármaco às células alvo.

A via intranasal é uma via que suscita muito interesse pelo facto de constituir uma forma não invasiva de alcançar o cérebro, contornando a barreira hematoencefálica (28). Para a administração de pre-miRNA-29b seria o ideal, porque esta via permite contornar a barreira hematoencefálica, evitar a metabolização de primeira passagem do biofármaco e chegar ao cérebro para exercer o seu efeito terapêutico (29).

Um trabalho bem sucedido nesta área terá impacto na sociedade porque será capaz de devolver a qualidade de vida a milhões de pessoas que sofrem de DA.

### 1.4.1. Nanoemulsões

As emulsões são um tipo de forma farmacêutica muito utilizada para veicular os mais diversos fármacos. Por definição, são formulações compostas por duas fases imiscíveis (uma fase aquosa

e uma fase oleosa). Dependendo da forma de preparação e dos seus constituintes, as emulsões podem adquirir diferentes características e podem ser a/o e o/a. Isto significa que numa emulsão a/o (água em óleo) a fase dispersa é a fase aquosa e a fase dispersante é a fase oleosa. Se a emulsão é o/a acontece o inverso (30).

As nanoemulsões são um subgrupo deste tipo de forma farmacêutica, caracteristicamente translúcidas e cineticamente estáveis, com tamanhos hidrodinâmicos entre os 50 nm e os 200 nm (31-33). As gotículas de pequeno diâmetro conferem às nanoemulsões vantagens do ponto de vista da estabilidade, pois permitem reduzir o efeito da gravidade, o que diminui o efeito de *creaming* e previne a floculação. Do ponto de vista da administração, o reduzido tamanho das gotículas gera uma maior área de superfície que promove a penetração na célula e maior absorção (34).

As emulsões o/a, principalmente as catiónicas são veículos interessantes para os fármacos e biofármacos que têm como alvo o sistema nervoso central porque se conseguem explorar as interações eletrostáticas entre os grupos fosfato dos ácidos nucleicos, com a componente catiónica da formulação. A componente lipídica confere à formulação as características necessárias para atravessar as membranas celulares, que por si só o biofármaco não teria. Na maioria das vezes, as formulações catiónicas têm carga positiva, característica que fomenta a internalização pelas células alvo (27).

As nanoemulsões catiónicas são vantajosas perante outros sistemas de entrega não virais, como é o exemplo dos lipossomas, porque ultrapassam os problemas de agregação das partículas na presença de fluidos biológicos e não se utilizam solventes orgânicos na preparação (35).

Para além dos componentes presentes na formulação influenciarem as características adquiridas, também o método de preparação e a quantidade de biofármaco utilizada tem grande influência e, portanto, todos estes parâmetros são alvo de otimização para se alcançarem melhores resultados. O controlo das características da nanoemulsão é feito através do tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão (PDI) e potencial zeta da nanoemulsão.

## 2. Objetivos

O principal objetivo deste trabalho de investigação foi o desenvolvimento de uma formulação para veicular sRNA e estudar fatores que influenciam as características das mesmas, procurando obter tamanhos nanométricos, potencial zeta adequado, homogeneidade das preparações, boa eficiência de encapsulação e proteção do biofármaco.

## 3. Materiais e Métodos

Neste trabalho experimental pretendeu-se realizar o processo biotecnológico desde a produção de sRNAs até ao desenvolvimento da formulação. Foram utilizados diversos materiais nos diferentes procedimentos, que estão descritos nas subsecções seguintes (Figura 1.3.).



Figura 1. 3. Esquema representativo do processo biotecnológico. Legenda: *E.coli* - *Escherichia coli*.

### 3.1. Produção de sRNA em *Escherichia coli*

Para proceder à produção do sRNA o hospedeiro escolhido foi a bactéria *Escherichia coli*. Estas células estavam já transformadas com o plasmídeo pBHSR1-RM-pre-miR-29b construído pelo grupo de trabalho em que me inseri e preservadas a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Para iniciar o processo de produção efetuou-se primeiro o crescimento das células em meio sólido *Terrific Broth* (TB) (contém 12 g/L de triptona, 24 g/L de extrato de levedura, 4 mL/L glicerol e 0,017 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,072 M  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  e agar 20 g/L) a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante a noite (cerca de 8 h - 12 h) (36). A partir destas colónias fez-se a pré-fermentação, e posteriormente a fermentação em meio LB a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  e 250 rpm. Todos os meios utilizados foram suplementados com canamicina 30  $\mu\text{g/mL}$ . Passadas 8 h recolheu-se o *pellet* de células através de centrifugação a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 min, que foi armazenando-se a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até se proceder à extração do sRNA (36).

### 3.2. Extração de sRNA

A extração do sRNA intracelular foi feita pelo método do tiocianato de guanidínio - fenol - clorofórmio. Neste método as células são lisadas adicionando a Solução D (uma solução desnaturante composta por tiocianato de guanidina 4 M, citrato de sódio 25 mM e sarcosil 0,5%) ao *pellet* de células obtido na centrifugação mencionada na subsecção anterior. Após uma incubação em gelo durante 10 min, os detritos celulares, o DNA genómico e as proteínas são precipitadas pela adição de uma solução aquosa saturada com fenol e acetato de sódio 2 M pH 4. Posteriormente, o sRNA é isolado pela adição de uma solução com clorofórmio e álcool isoamílico (49:1) quando agitados vigorosamente (37).

Após este passo consegue-se obter uma preparação com duas fases imiscíveis em que se recolhe a fase superior (aquosa), rica em sRNA. Esta solução é concentrada pela precipitação do sRNA com isopropanol gelado e recuperada por centrifugação. O *pellet* obtido no passo anterior é ressuspenso novamente em solução D e concentrado de novo com isopropanol gelado (37).

Procede-se novamente a uma centrifugação, descarta-se o sobrenadante e lava-se o *pellet* com etanol a 75% e após uma incubação a temperatura ambiente faz-se uma nova centrifugação. Deixa-se secar o *pellet* e solubiliza-se em 1mL de água tratada com DEPC (Dietilpirocarbonato). Por fim, para avaliar a quantidade e pureza do sRNA obtido faz-se a medição recorrendo ao espectrofotómetro *Nanodrop* (37).

### 3.3. Eletroforese em Gel de Agarose

Além da integridade poder ser avaliada por espectrofotometria, também se recorreu à eletroforese em gel de agarose para compreender se há degradação, contaminação e avaliar de forma não quantitativa a quantidade de sRNA. Para isso preparou-se um gel de agarose a 1% com *GreenSafe* e faz-se a corrida em tampão TAE (Tris - Acetato - EDTA) em água tratada com DEPC. As amostras depositadas no gel foram misturadas com *loading buffer* (constituído por azul de bromofenol a 2%, glicerol 30%) e a corrida é feita durante tempo e voltagem variáveis mediante o tamanho do gel. A observação do gel é feita no aparelho UVITEC expondo o gel a luz UV.

### 3.4. Preparação de Formulações para Veicular sRNA

Neste trabalho experimental procurou-se desenvolver formulações recorrendo a distintas técnicas descritas nos pontos seguintes. De um modo abrangente pode dizer-se que se procurou desenvolver nanocomplexos e emulsões que veiculassem o sRNA.

#### 3.4.1. Preparação de Nanocomplexos de $\text{Ca}^{2+}$ -sRNA

Com base no processo descrito por Ruvinov *et al.* efetuou-se um procedimento que pretendia formar complexos pela interação do cálcio com o sRNA. Assim, prepararam-se soluções de cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$  1 M e  $\text{CaCl}_2$  2 M) e de tampão HEPES 10 mM pH 7,4. Posto isto procedia-se à adição de volumes iguais de sRNA e de  $\text{CaCl}_2$ , agitando em vórtex durante 30 segundos, seguido de uma incubação à temperatura ambiente durante 20 min. Após a incubação adicionava-se volume de HEPES igual ao da preparação anterior e fazia-se nova agitação em vórtex durante 30 segundos e incubação de 30 min (19). O procedimento encontra-se esquematizado na Figura 1.4..

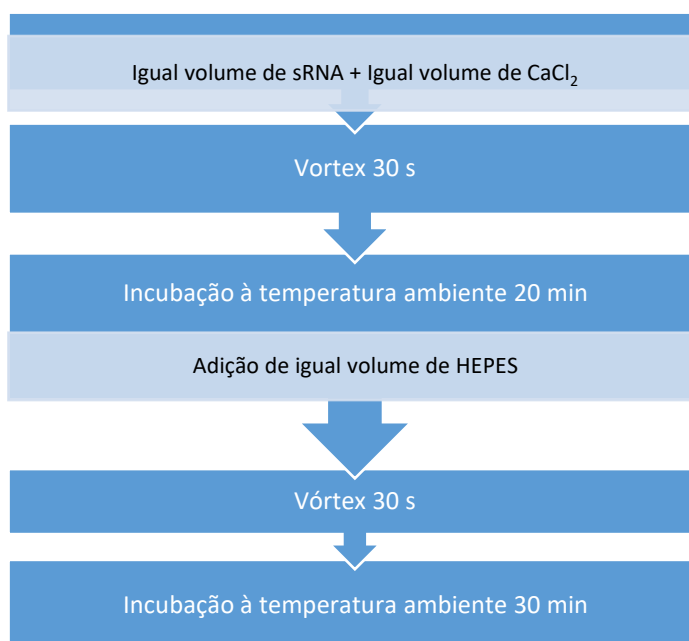


Figura 1. 4. Diagrama representativo do procedimento de formação de nanocomplexos de  $\text{Ca}^{2+}$ -sRNA.

### 3.4.2. Preparação de Nanoemulsões

O segundo método testado teve como objetivo a formação de nanoemulsões óleo em água (O/A) para veicular o sRNA. Para isso prepararam-se fases anidras com composições distintas descritas na Tabela. 1.3., com as quais se obtiveram as respectivas emulsões sem sRNA (E1, E2, etc.) e com sRNA (E1<sup>sRNA</sup>, E2<sup>sRNA</sup>, etc.). Todas as fases anidras eram compostas por dois óleos e um tensoativo, variando a natureza de um dos óleos, contendo as assinaladas com “+” um lípido catiónico, em maior proporção se assinalado “++”. Contudo, foi decidido manter a natureza dos excipientes confidencial.

Tabela 1. 3 Descrição da composição qualitativa de cada fase anidra utilizada no trabalho experimental.

<i>Fase anidra</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>1++</b>
<b>Óleo 1</b>	+	∅	+	∅	+
<b>Óleo 2</b>	+	+	+	+	+
<b>Óleo 3</b>	∅	+	∅	+	∅
<b>Tensioativo</b>	+	+	+	+	+
<b>Lípido catiónico</b>	∅	∅	+	+	++

Na otimização da emulsão testaram-se experimentalmente vários métodos de adição dos componentes anidros e aquosos, fazendo variar o número de passos em que a componente aquosa foi adicionada (num ou dois passos), agitação em vórtex ou manual e se após a preparação era refrigerada ou não.

Assim, os métodos testados consistiram na adição sequencial, num microtubo de:

- Fase anidra por pesagem (em balança analítica) seguida da adição da fase aquosa em dois passos por pipetagem (Figura 1.5.) - a adição do sRNA (em metade do volume de água total) agitando após a junção de ambos. Testou-se esta agitação com recurso ao vórtex e agitação manual. Depois faz-se a adição da restante quantidade de água necessária. Após este procedimento testou-se o armazenamento da emulsão no frigorífico ou à temperatura ambiente. Após verificação dos resultados, as repetições dos ensaios foram feitas com agitação em vórtex e armazenamento da emulsão no frigorífico até que esta ficasse com aspeto límpido.



Figura 1. 5. Procedimento de preparação da emulsão: a) Fase oleosa; b) fase oleosa com metade da quantidade total de fase aquosa, após agitação; c) emulsão preparada após adição da restante água e agitação.

- Fase anidra por pesagem em balança analítica e adição da fase aquosa num único passo por pipetagem - a adição do sRNA é feita na totalidade de volume de água necessária e agita-se. Testou-se esta agitação com recurso ao vórtex e agitação manual. Após este procedimento armazenou-se a emulsão no frigorífico ou à temperatura ambiente.

Após verificação dos resultados, as repetições dos ensaios foram feitas com agitação em vórtex e armazenamento da emulsão no frigorífico até que esta ficasse com aspeto límpido.

### **3.5. Avaliação das Características das Emulsões**

#### **3.5.1. Medição do Tamanho Hidrodinâmico e Potencial Zeta**

A medição do tamanho médio das gotas formadas na emulsão e o PDI (índice de polidispersão) foram determinados por DLS (espalhamento dinâmico da luz), com análise de cumulantes, no equipamento *Zetasizer NanoZS* acoplado ao *software Zetasizer* com a versão 7.13. O mesmo equipamento também permite determinar o potencial zeta. Para isso as amostras foram diluídas 250 vezes em água milli-Q filtrada e colocadas em células adequadas à medição. Se a medição tem como intuito determinar o tamanho utilizam-se células de plástico descartáveis, caso também se pretenda medir o potencial zeta deve utilizar-se uma célula com elétrodos (*zeta dip cell* ou *clear disposable zeta cell*). As medições foram feitas em triplicado, sempre à mesma temperatura e os resultados apresentados são a média dessas três medições  $\pm$  desvio padrão.

#### **3.5.2. Avaliação da Capacidade de Encapsulação**

##### **3.5.2.1. Métodos de Destabilização da Formulação**

Para avaliar qualitativamente a eficácia de encapsulação da formulação fez-se a destabilização da mesma recorrendo a diversos reagentes. Assim, prepararam-se alíquotas de 10  $\mu$ L de emulsão e adicionou-se a cada uma delas 5  $\mu$ L um agente destabilizante diferente. Os agentes utilizados foram:

- Triton X100 20%;
- NaCl a 500 mM e 1 M;
- Kolliphor 20%.

Após a adição do destabilizante fez-se uma incubação de 15 min. Também se fez destabilização com isopropanol, sendo o procedimento diferente. Depois de se dissolver a emulsão em isopropanol numa razão de 1:3, fez-se incubação durante 10-15 min, centrifugou-se a 10000 G durante 5 min a 4 °C. Uma vez centrifugada a amostra, descartou-se o sobrenadante e deixou-se secar à temperatura ambiente. Posto isto ressuspendeu-se o *pellet* em água DEPC.

##### **3.5.2.2. Avaliação do Comportamento em Eletroforese em Gel de Agarose**

Depois da destabilização da formulação fez-se a avaliação qualitativa da capacidade de encapsulação avaliando o comportamento da emulsão numa eletroforese em gel de agarose.

Deste modo, preparou-se o gel de agarose como mencionado no ponto 3.3. e depositaram-se as amostras com *loading buffer* (azul de bromofenol 0,03% numa solução de sacarose a 43%) no mesmo.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Produção e Extração de sRNA

A produção decorreu como descrito no ponto 3.1, tendo sido recolhido o *pellet* de células. Considerando que o trabalho que é proposto está no início e que terão de ser realizados muitos ensaios de otimização, foi estabelecido que se usaria uma amostra de sRNA como modelo, em alternativa ao pré-miRNA. A extração de sRNA foi executada de acordo com o procedimento descrito no ponto 3.2. A particularidade deste tipo de extração centra-se na capacidade de extrair os ácidos nucleicos, especificamente RNA, de baixo peso molecular e de rejeitar o DNA genómico, o RNA ribossomal mas também as proteínas e todos os detritos celulares que estão presentes no início do procedimento. Para verificar qualitativamente a eficácia da extração recorreu-se à eletroforese em gel de agarose. Quando é necessária uma amostra mais complexa, pode também ser realizado um outro procedimento experimental que permite a extração de ácidos nucleicos totais, ou seja nesta extração recolhe-se o DNA genómico (gDNA), RNA ribossomal (rRNA) e sRNA. As diferenças dos dois métodos de extração estão visíveis na Figura 1.6..

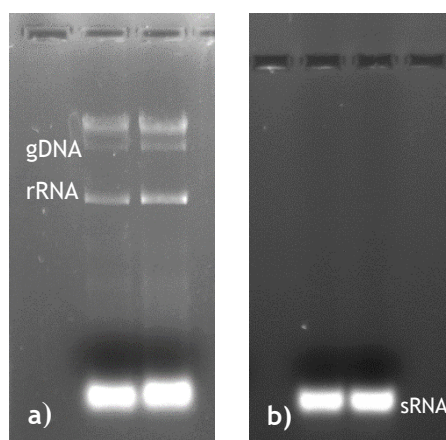


Figura 1. 6. Imagem de eletroforese em gel de agarose 1%, representativa da extração de ácidos nucleicos. a) Duas amostras de extratos de ácidos nucleicos totais. b) Duas amostras de extratos de sRNA puros.

Com estes resultados compreendemos que a extração foi bem sucedida, pois não existe arrastamento de bandas, que indicaria desnaturação do material genético nem são identificadas outras bandas para além do sRNA, o que indica que não há contaminação (Figura 1.6. b)). Isto significa que não existe nem DNA genómico, que teria um peso molecular mais elevado e portanto migraria menos na corrida, nem outro tipo de ácidos nucleicos. Todas as amostras de sRNA têm pesos moleculares semelhantes e são pesos moleculares relativamente

baixos uma vez que migram mais na corrida de eletroforese, comparativamente com a Figura 1.6. a).

Ainda que o resultado da eletroforese pareça favorável quanto à qualidade da amostra, é preciso recorrer a uma metodologia quantitativa no que diz respeito à avaliação da pureza. Para isso recorreu-se também a uma análise por espectrofotometria (Tabela 1.4.). A avaliação da pureza baseia-se no valor resultante do quociente entre a absorvância a 260 nm e 280 nm ( $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ ), que permite estimar se há contaminação da amostra com proteínas. O valor ideal deste quociente é  $2,00 \pm 0,01$  (36-38).

Tabela 1. 4. Quantificação de sRNA e quociente ( $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ ).

Amostra	1	2
Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )	1288	1296
Quociente ( $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ )	1,969	1,980

Reunindo-se os resultados da eletroforese e da medição espectrofométrica (Tabela 1.4.) concluiu-se que as amostras tinham qualidade para ser utilizadas e para prosseguir para o desenvolvimento de formulações.

## 4.2. Nanocomplexos de $\text{Ca}^{2+}$ -sRNA

A preparação dos nanocomplexos decorreu como descrito no ponto 3.4.1., utilizando as amostras de sRNA obtidas na extração. Tentou-se seguir a formação dos complexos medindo o tamanho das partículas formadas, mas os resultados obtidos não foram satisfatórios. Obtiveram-se partículas com tamanhos muito diversificados e o PDI era próximo de 1 (resultados não mostrados), o que revela uma fraca qualidade da medição.

O facto de na medição se identificarem diversas populações com tamanhos distintos, analisado em conjunto com o PDI próximo de 1, sugere heterogeneidade na amostra. Possivelmente existiam agregados de grandes dimensões em suspensão, e até poderiam existir nanocomplexos formados, no entanto é certo que a preparação não estava estável. Colocou-se a hipótese de a concentração de cálcio ser baixa e insuficiente para formar os nanocomplexos, mas mesmo com o aumento da concentração de cálcio em solução, os resultados continuaram a revelar má qualidade na análise da formulação (resultados não mostrados).

Com estes resultados verificou-se que não foi possível reproduzir a metodologia descrita na literatura. No entanto isto pode dever-se, por exemplo, às diferenças estruturais do tipo de RNA utilizado. O trabalho de *Ruvinov et al.* utilizou siRNA isolado, e no presente trabalho foi usada uma mistura de sRNA. Esta alteração ao protocolo pode ter influenciado os resultados obtidos, mas nesta fase foi mesmo sRNA que se pretendia encapsular, para teste e otimização das condições.

Ainda que a formulação despertasse interesse pela simplicidade do protocolo de preparação, os maus resultados motivaram o abandono desta técnica e determinaram o desenvolvimento de outro tipo de formulação.

## 4.2. Nanoemulsões

### 4.2.1. Tamanho Hidrodinâmico e Potencial Zeta

Para iniciar a caracterização das emulsões é muito importante conhecer o tamanho hidrodinâmico e potencial zeta porque estes dois parâmetros são decisivos na capacidade de entrega do biofármaco à célula alvo. Para que o sistema de entrega formado possa entrar na célula através dos mecanismos de endocitose deve ter um tamanho hidrodinâmico entre 50 nm e 200 nm (39,40). Por outro lado, para além da influência que a carga superficial tem no desempenho *in vivo* da formulação, também afeta a estabilidade da emulsão devido à repulsão electrostática que ocorre (41,42). O PDI é também um dado relevante porque dá informação sobre a homogeneidade da emulsão e considera-se que está homogénea se o  $PDI < 0,200$  (43). A preparação das emulsões foi feita com sRNA, que serve de modelo, porque numa fase inicial em que se estão a testar várias hipóteses acaba por ser economicamente mais favorável utilizar a mistura de sRNA, uma vez que a purificação da amostra para obter pre-miRNA 29b seria dispendiosa.

Na primeira abordagem de avaliação das emulsões preparadas pretendeu-se comparar as emulsões feitas com as fases anidras 1 e 2, que têm apenas um dos componentes oleosos diferentes entre si. Testou-se a preparação das nanoemulsões tanto sem sRNA, como com sRNA. Nas emulsões preparadas com fase anidra 1, sem ou com sRNA (E1 e E1<sup>sRNA</sup> respetivamente) obtiveram-se tamanhos inferiores a 100 nm e valores de PDI muito baixos (Figura 1.7.). Relativamente às emulsões contendo a fase anidra 2 com e sem sRNA (E2 e E2<sup>sRNA</sup> respetivamente) os tamanhos foram superiores a 100 nm e os valores de PDI foram próximos ou superiores a 0,200 nm. Sem lípido catiónico, portanto, os tamanhos menores foram obtidos com a emulsão feita com a fase anidra 1, independentemente de conterem sRNA ou não. De facto, os tamanhos diferiram pouco nas emulsões com e sem sRNA quando se utilizou a fase anidra 1, o que demonstra que a adição do sRNA não tem influência no tamanho hidrodinâmico das gotículas formadas. O mesmo não se verificou com as emulsões preparadas com a fase anidra 2, em que o tamanho foi aparentemente maior na emulsão que continha o sRNA (E2<sup>sRNA</sup>).

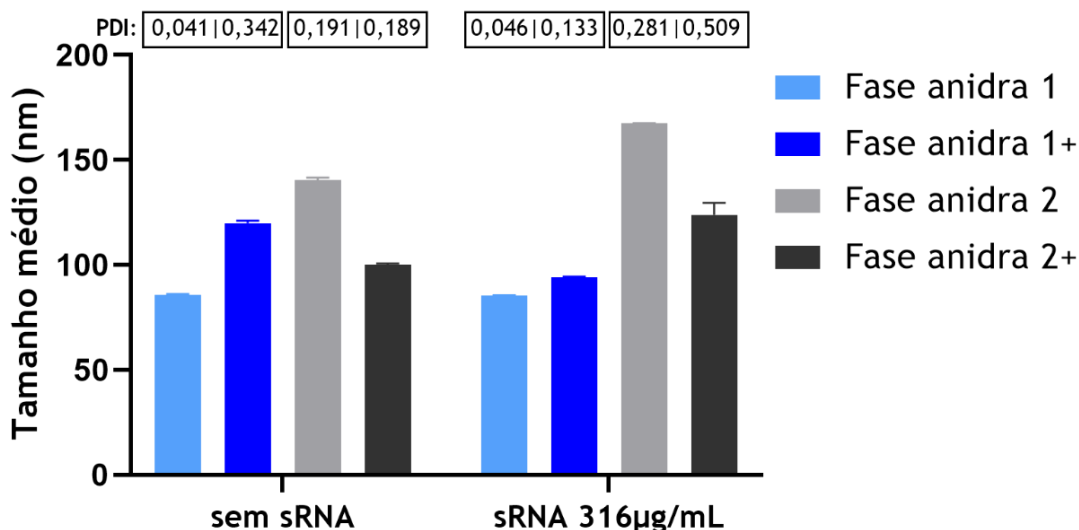


Figura 1. 7. Comparação do tamanho e índice de polidispersão (PDI) obtidos nas emulsões com fases anidras 1, 1+, 2 e 2+, sem e com adição de sRNA.

No que diz respeito ao PDI, este foi menor na emulsão E1 do que na emulsão E2, o que indica uma maior homogeneidade nas emulsões E1.

A adição do lípido catiónico alterou as emulsões mas não afetou ambas de igual forma. Conferiu um tamanho maior às emulsões com a fase anidra 1+ e conferiu um tamanho menor àquelas formadas com a fase anidra 2+.

Relativamente às emulsões que contêm sRNA, observamos que a adição do biofármaco reduz o tamanho e torna a emulsão mais homogênea no caso da emulsão E1+sRNA, mas ocorre o inverso na E2+sRNA. Era expectável que o tamanho das emulsões E1+sRNA e E2+sRNA se mantivesse inalterado comparativamente com as emulsões E1+ e E2+ respetivamente, porque a interação eletrostática entre os grupos fosfato carregados negativamente e a componente catiónica da fase anidra poderia condensar a estrutura do sRNA, não influenciando o tamanho hidrodinâmico. Contudo, isso não aconteceu na emulsão com fase anidra 2+, o que sugere que as interações eletrostáticas não são as predominantes nesta emulsão (35). Considerou-se relevante avaliar também se existiriam diferenças de tamanho com a adição de quantidades menores de sRNA. Deste modo, pode avaliar-se melhor a tolerabilidade da emulsão em incorporar o biofármaco. Os resultados experimentalmente obtidos estão representados na Figura 1.8..

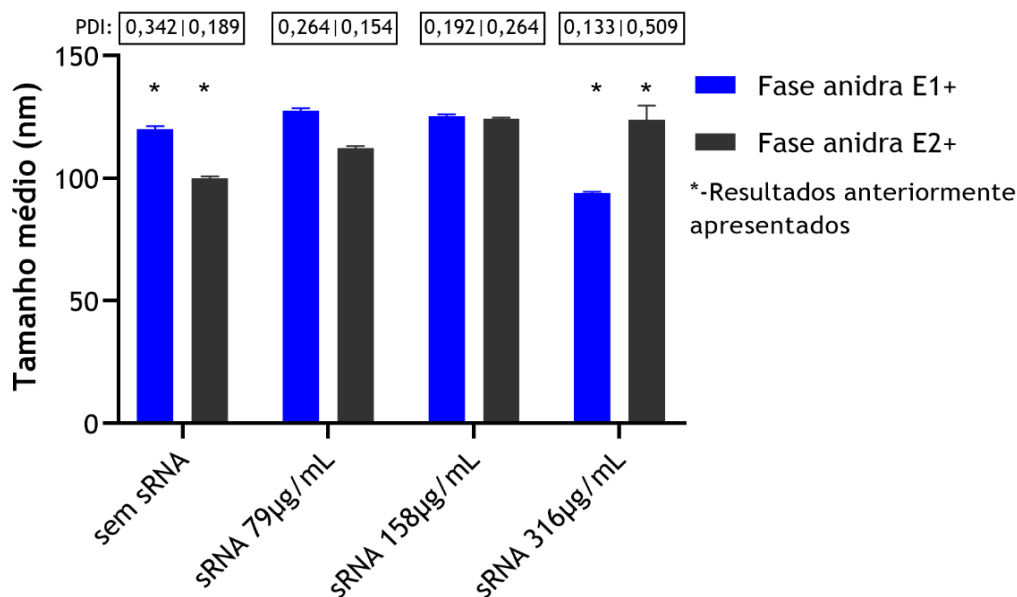


Figura 1. 8. Comparação dos tamanhos e índice de polidispersão (PDI) das emulsões obtidas com as fases anidras 1+ e 2+ e da influência da concentração de sRNA na fase aquosa adicionada.

Quanto ao efeito da adição de concentrações decrescentes de sRNA no tamanho e PDI das formulações, percebemos que ocorrem fenômenos diferentes com as duas fases anidras testadas. Enquanto nas emulsões com a fase anidra 1+ o tamanho aumenta com a diminuição da concentração de sRNA, as emulsões com fase anidra 2+ revelam um aumento de tamanho com o aumento de concentração de sRNA, exceto na maior concentração. Estes dados sugerem que a formulação com a fase anidra 1+ permite veicular mais sRNA mantendo a homogeneidade e tamanho menor, na ordem dos 93,87 nm ± 0,61.

Também foram efetuadas as medições de potencial zeta destas formulações e os resultados estão reproduzidos na Figura 1.9..

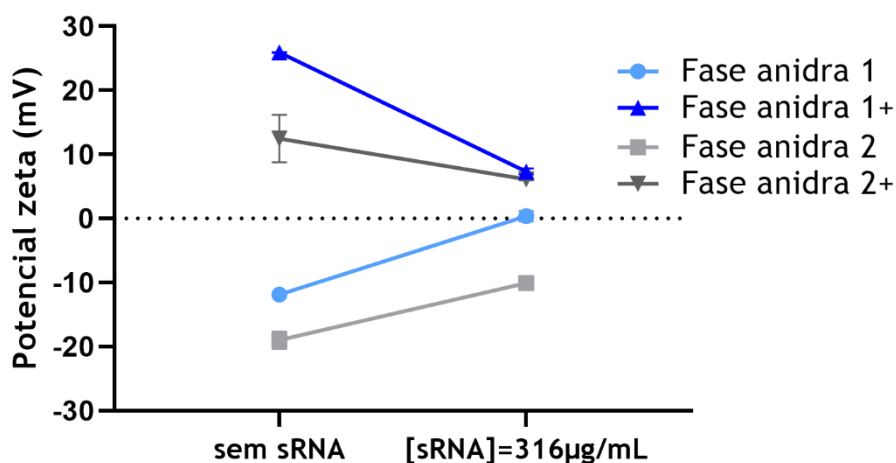


Figura 1. 9. Comparação do potencial zeta das emulsões com e sem RNA, obtidas com as fases anidras 1, 1+, 2 e 2+.

Tanto a emulsão E1 como a emulsão E2 (sem lípido catiónico e sem sRNA) apresentaram gotículas com carga superficial ligeiramente negativa, tendo a emulsão E2<sup>sRNA</sup> valor absoluto superior. A adição do sRNA às emulsões aproximou o valor de potencial zeta da neutralidade. Uma vez que as membranas celulares estão polarizadas negativamente, a presença de carga negativa forte nas emulsões é desfavorável para a eficiência de transfeção. Isto porque forças eletrostáticas repulsivas que se poderiam gerar entre a gotícula e a membrana da célula impediriam o *uptake* do sRNA. Ainda que o potencial seja apenas ligeiramente negativo, com a adição de um lípido catiónico (fases anidras 1+ e 2+) pretendia-se que o novo componente contribuísse para a alteração do potencial zeta, para que a emulsão adquirisse um valor de carga superficial positivo.

Escolheu-se este componente porque é uma amina quaternária que atua como tensoativo catiónico. Atualmente existem medicamentos comercializados que utilizam este excipiente com o objetivo de obter emulsões catiónicas mucoadesivas (28).

As emulsões com o lípido catiónico adquiriram potencial zeta positivo de 25,09 mV  $\pm$  0,06 e 12,50 mV  $\pm$  3,68 (E1+, E2+, respetivamente, Figura 1.9.). Valores fortemente positivos podem ser problemáticos na administração, uma vez que estão associados a elevada citotoxicidade (19) mas 25,09 mV  $\pm$  0,06 ainda não seria problemático. Porém, nas emulsões com sRNA (E1<sup>+sRNA</sup> e E2<sup>+sRNA</sup>), o potencial desceu para valores que rondaram os 7 mV (considerado neutro de um ponto de vista prático (44)) em ambas as emulsões. Considera-se que podem existir três tipos de interação entre os ácidos nucleicos e as nanoemulsões catiónicas: associação, adsorção e complexação. A diminuição da carga com a adição do sRNA sugere que este se encontra na interface da emulsão (35). Este valor é promissor para a administração *in vivo* porque se consegue ultrapassar o problema da repulsão, promovendo a internalização pela célula alvo. Possivelmente, as interações estabelecidas entre as formulações E1<sup>+sRNA</sup> são diferentes das que são estabelecidas nas formulações com fase anidra E2<sup>+sRNA</sup>, pois a variação do valor da carga superficial é mais acentuada.

Era previsível que a associação de sRNA às gotículas provocasse a diminuição do potencial zeta das emulsões com fase oleosa com lípido catiónico (fases 1+ e 2+), uma vez que o sRNA é carregado negativamente. Este resultado sugere que as interações estabelecidas pelas emulsões que contêm o lípido catiónico têm uma componente eletrostática acentuada, em que parte das cargas positivas e negativas se neutralizam. Contudo, não era espetável que tivesse ocorrido um aumento do potencial zeta nas emulsões em que a fase anidra estava carregada negativamente, nomeadamente as emulsões E1<sup>sRNA</sup> e E2<sup>sRNA</sup>.

No caso das emulsões sem lípido catiónico as interações que ocorrem não são identificadas de imediato mas há algumas hipóteses para explicar este valor. Nas emulsões criadas, as interações hidrofóbicas, ou com a parte polar dos tensoativos, podem ser mais prevalentes e o sRNA à superfície da gotícula adotar uma conformação que mascare a carga negativa por efeito estérico (Figura 1.10.).

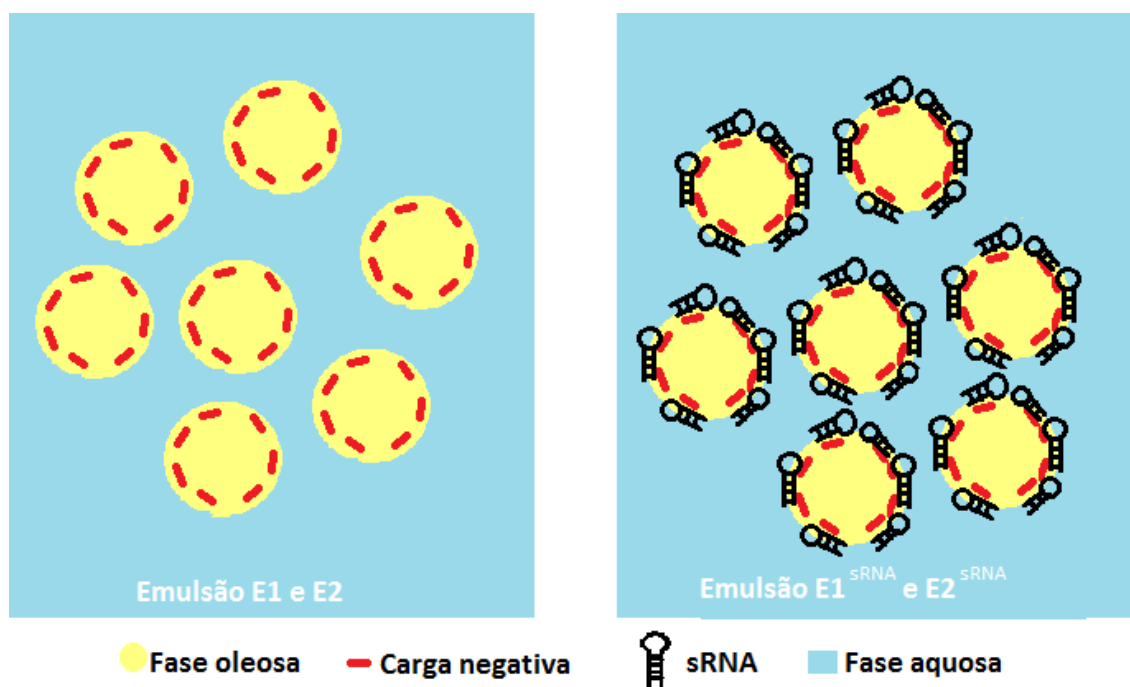


Figura 1. 10. Representação das emulsões sem lípido catiónico com e sem sRNA.

Por outro lado, ao longo do trabalho experimental, nem sempre foi imediato que as medições de potencial zeta apresentassem resultados com qualidade nas emulsões que continham sRNA na sua composição. Não raras vezes os resultados não respeitavam os critérios de qualidade da medição impostas pelo *zetasizer software*®. Por vezes o *software* sugeria que a amostra poderia estar a agregar e em algumas medições o potencial zeta determinado estava a variar ao longo das medições na mesma amostra, e a aproximar-se da neutralidade. A medição do potencial zeta depende do movimento das partículas, motivado pela carga superficial. Quando as partículas têm carga próxima da neutralidade movem-se menos, são mais difíceis de detetar e por esse motivo as medições apresentam mais problemas. De facto, a medição deste parâmetro foi alvo de tentativas de melhorias ao longo do trabalho experimental e em trabalho futuro deve ser alvo de otimização. A força iónica e o pH são parâmetros que têm impacto e influenciam a determinação do potencial zeta. Para que exista reprodutibilidade nas medições estes fatores devem ser controlados (44).

Fazendo uma avaliação intermédia dos resultados apresentados, compreende-se que:

- As emulsões preparadas com as fases anidras 1 e 1+ têm tamanhos hidrodinâmicos menores, mais promissores para o *uptake* da célula;
- As emulsões preparadas com as fases anidras 1 e 1+ têm PDI menores, e por isso maior homogeneidade;
- As emulsões preparadas com fases oleosas que contêm o lípido catiónico (fases anidras 1+ e 2+) têm potenciais zeta mais promissores para a administração.

Feita esta análise, decidiu-se avançar o trabalho experimental testando uma fase anidra com os óleos 1 e 2, e com uma quantidade maior de lípido catiónico, ou seja, a fase anidra 1++

descrita da Tabela 1.3.. Além disso, nesta fase de otimização da formulação também se avaliou qual o método mais eficaz para proceder à preparação da emulsão. Em causa estava o número de passos em que se adicionava a fase aquosa, ou seja, adicionar apenas em um único passo ou em dois passos. No caso de se adicionar em dois passos adicionava-se o sRNA primeiro, e de seguida a quantidade de água DEPC restante.

Os resultados de tamanho e PDI da emulsão E1++ foram melhores do que os da emulsão E1+, uma vez que apresentaram menor tamanho e menor PDI (Figura 1.11.). Contudo, as emulsões E1++<sup>sRNA</sup>, independentemente do método de adição da fase aquosa, tiveram tamanhos e PDI maiores do que as respetivas emulsões de comparação (com fase anidra tiveram tamanhos e PDI maiores do que as respetivas emulsões de comparação (com fase anidra 1+). Quanto ao potencial zeta das emulsões E1++ e E1++<sup>sRNA</sup>, não apresentaram critérios de qualidade e não foram reproduzíveis, motivo pelo qual não foram apresentados.

Obtiveram-se também melhores resultados para o procedimento em que se adicionou a fase aquosa em dois passos (Figura 1.11.). Provavelmente isto ocorre porque com este método de adição o sRNA interage de imediato com os componentes da fase anidra e forma-se uma emulsão a/o, e ao adicionar de seguida a restante água ocorre a inversão de fases, formando-se a emulsão o/a e promove-se uma maior homogeneidade da emulsão.

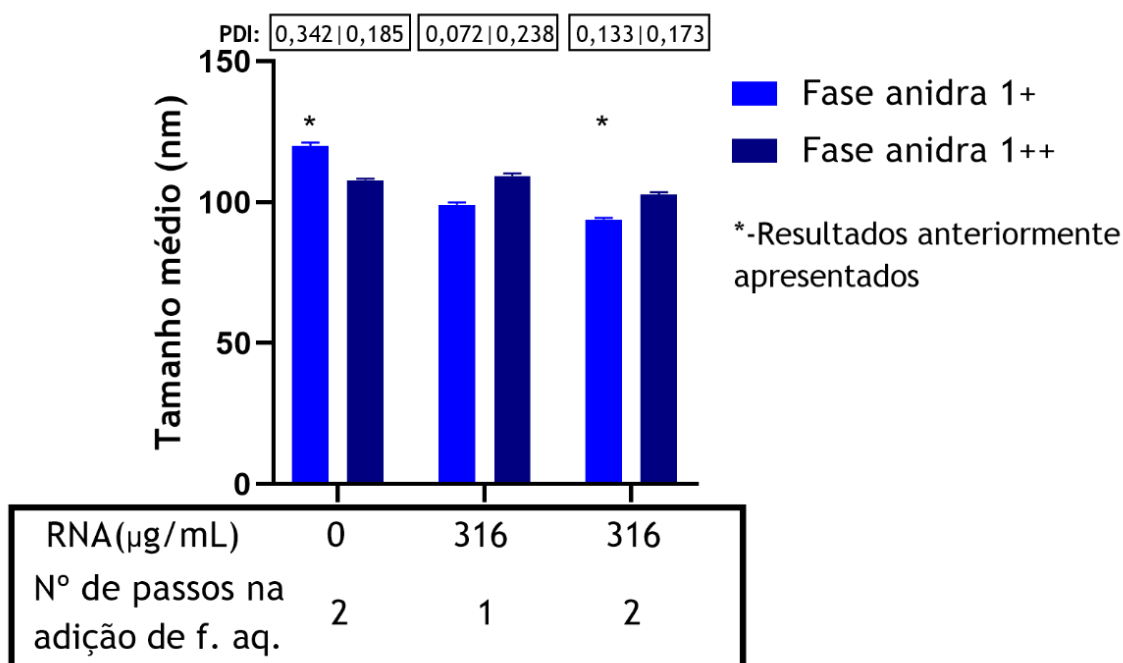


Figura 1. 11. Comparação dos tamanhos e índice de polidispersão (PDI) das emulsões obtidas com as fases anidras 1+ e 1++ e da influência do método de adição da fase aquosa.

Nesta fase de otimização avaliou-se ainda se o método de agitação tinha influência no tamanho e PDI. Para isso prepararam-se as emulsões E1+<sup>sRNA</sup> agitando manualmente e em vórtex suave. Os resultados (Figura 1.12.) demonstraram menor tamanho para as emulsões agitadas em vórtex do que aquelas que foram agitadas manualmente. Contudo, o PDI foi maior nas emulsões agitadas com vórtex. A execução do procedimento é mais cómoda para o operador utilizando

vórtex porque para além de diminuir o tempo de preparação, é visualmente mais fácil identificar quando a emulsão já está homogênea.

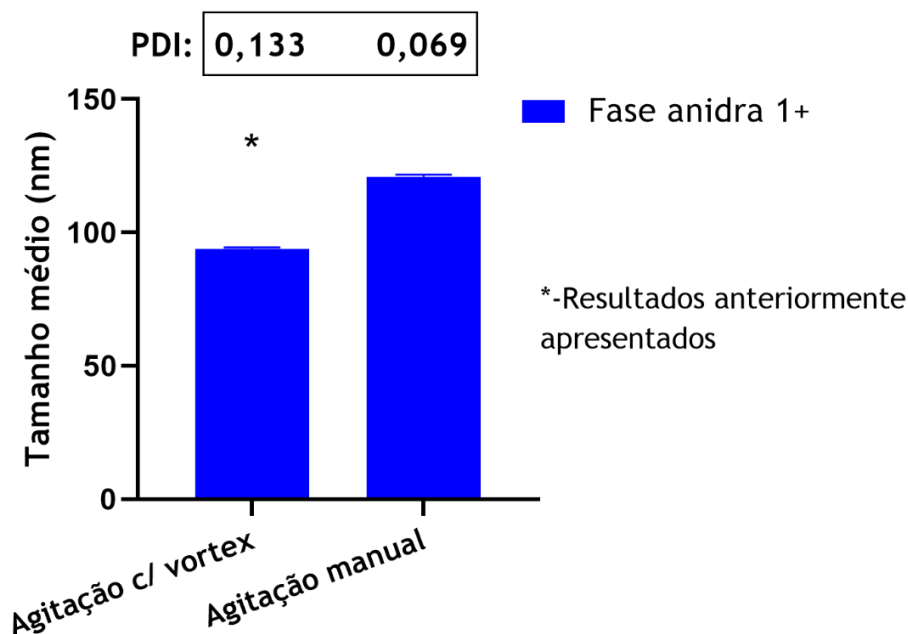


Figura 1. 12. Comparação dos tamanhos e índice de polidispersão (PDI) das emulsões obtidas com a fase anidra 3 e a influência das condições de armazenamento e agitação.

#### 4.2.2. Avaliação da Capacidade de Encapsulação

A capacidade de encapsulação foi avaliada de acordo com o procedimento descrito no ponto 3.5.2., começando pela destabilização e posterior avaliação por eletroforese em gel de agarose.

Numa primeira fase testou-se a destabilização da emulsão com fase anidra 1+ com isopropanol. Os resultados (Figura 1.13.) não foram os esperados, mas retiraram-se algumas conclusões e hipóteses que os explicam. A imagem demonstra que há sRNA a migrar durante a corrida, e por comparação, depreende-se que há alguma encapsulação, pois a intensidade das linhas 1-4 é bem menor que a intensidade na linha 5. Ainda assim, quando se procede à destabilização com o isopropanol não existem grandes diferenças, o que indica que a recuperação do sRNA após a destabilização não foi totalmente eficaz.

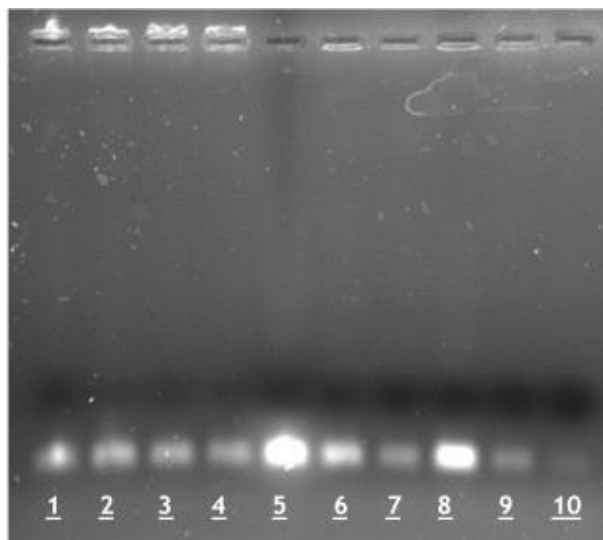


Figura 1. 13. Avaliação da encapsulação das E1<sup>sRNA</sup> e E1<sup>+sRNA</sup> através da destabilização com isopropanol. 1- E1+ [sRNA] 316 µg/mL, agitada em vórtex; 2- E1 [sRNA] 316 µg/mL, agitada em vórtex; 3- E1+ [sRNA] 316 µg/mL, agitada manualmente; 4- E1 [sRNA] 316 µg/mL, agitada manualmente; 5- Controlo [sRNA] 316 µg/mL; 6- E1+ [sRNA] 316 µg/mL, agitada em vórtex - destabilizada com isopropanol; 7- E1 [sRNA] 316 µg/mL, agitada em vórtex - destabilizada com isopropanol; 8- E1+ [sRNA] 316 µg/mL, agitada manualmente - destabilizada com isopropanol; 9- E1 [sRNA] 316 µg/mL, agitada manualmente - destabilizada com isopropanol; 10- Controlo [sRNA] 316 µg/mL - destabilizado com isopropanol.

Ocorreram algumas dificuldades ao executar este procedimento experimental, pois era uma pequena quantidade de amostra, e os *pellets* formados após a centrifugação eram translúcidos e portanto dificultavam o passo de ressuspensão, introduzindo variabilidade no procedimento de recuperação de amostra para amostra. Esta variabilidade justifica a diferença de intensidades notadas nos poços 6-10. Além disso, houve necessidade de fazer um *loading buffer* novo porque havia a possibilidade de o glicerol (constituente do *loading buffer*) interagir com a emulsão e destabilizá-la, podendo causar dúvidas quanto aos resultados das eletroforeses. Assim, substituiu-se pela sacarose que conferia densidade à mistura mas não interferia com a amostra.

Esta imagem suscitou algumas dúvidas porque o poço onde a amostra foi depositada apresentava fluorescência (Figura 1.13., linhas 1 a 4), surgindo a suspeita que o sRNA tivesse ficado aí retido. A eletroforese mostra que não há diferenças na interação estabelecida caso se recorra ao vórtex para fazer a agitação da emulsão durante a preparação. Os dados de tamanho e potencial zeta das emulsões não davam informação sobre a integridade do biofármaco na formulação. Uma vez que não existem bandas arrastadas nem várias bandas na mesma linha, o sRNA manteve a sua estabilidade. A velocidade e o período durante o qual se faz a agitação foi curto o suficiente para não influenciar a integridade do biofármaco, o que se torna benéfico pois torna-se mais prático e agiliza o procedimento realizar a agitação em vórtex em vez de agitação manual.

Identificadas as falhas deste procedimento, utilizaram-se outros agentes destabilizantes que pudessem extrair o sRNA sem o inviabilizar. Estes testes foram feitos nas emulsões preparadas

com a fase anidra 1+ e com sRNA 158 µg/mL e 316 µg/mL, para que se pudessem comparar os métodos de destabilização nas duas concentrações diferentes.

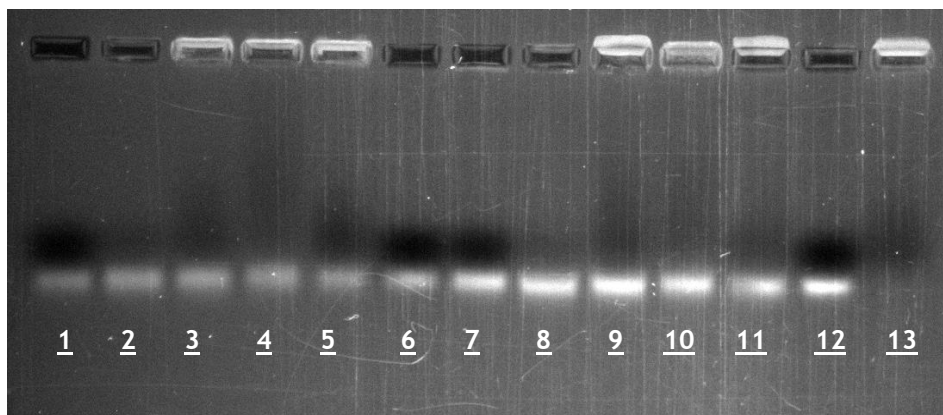


Figura 1. 14. Efeito de diferentes agentes destabilizantes nas nanoemulsões de E1+sRNA. Linhas 1-5: E1+sRNA [sRNA] 158 µg/mL destabilizada com: 1- Isopropanol, 2-Triton X100, 3-NaCl; 4-Kolliphor 5-Não destabilizada, 6-Controlo de [sRNA] 158 µg/mL. Linhas 7-12: E1+sRNA preparada com [sRNA] 316 µg/mL destabilizadas com: 7-Isopropanol; 8-Triton X100, 9-NaCl, 10-Kolliphor 11- Não destabilizada, 12- Controlo de [sRNA] 316 µg/mL) 13-emulsão E1+.

Com esta eletroforese (Figura 1.14.) percebemos que a fluorescência notada no poço, embora possa ter a contribuição do sRNA, deve-se grande parte à fluorescência dos componentes da fase anidra, uma vez que no poço n.º13 foi depositada a emulsão sem sRNA e esta possui igualmente fluorescência.

De facto, nota-se a diferença de intensidade entre as linhas que contêm o sRNA numa concentração de 158 µg/mL e 316 µg/mL. Os poços que foram carregados com emulsão com 316 µg/mL apresentam uma banda mais intensa. Contudo, a diferença de tonalidade entre as emulsões destabilizadas e as respetivas não destabilizadas (linhas 5 e 11) é muito ténue, o que torna estes resultados pouco conclusivos. Ainda que o sRNA migre separadamente dos restantes componentes da emulsão não é claro que a emulsão não seja capaz de encapsular o sRNA.

Uma das hipóteses para este comportamento é que quando expostas ao campo elétrico durante a eletroforese, a interação entre o sRNA e a emulsão seja anulada e desse modo a emulsão migra no sentido oposto ao sRNA (uma vez que têm cargas opostas). Isto pode significar que a emulsão é competente para veicular o biofármaco, mas a eletroforese em gel de agarose não é o método mais adequado para verificar a encapsulação do mesmo. Segundo Teixeira *et al.* para nanoemulsões com pequenas sequências de ácidos nucleicos o mais adequado é o gel de poliacrilamida (10% - 20%) em condições desnaturantes (35).

Ainda para compreender o motivo da fluorescência e excluir a hipótese do agente intercalante *greensafe* interagir com os óleos ou tensioativo da formulação, fez-se uma corrida do gel de agarose a 1% sem *greensafe*, para verificar se a formulação emitia sinal. Como se pode ver não houve sinal associado ao sRNA porque o agente intercalante não estava presente, mas a emulsão apresenta sinal (Figura 1.15.).

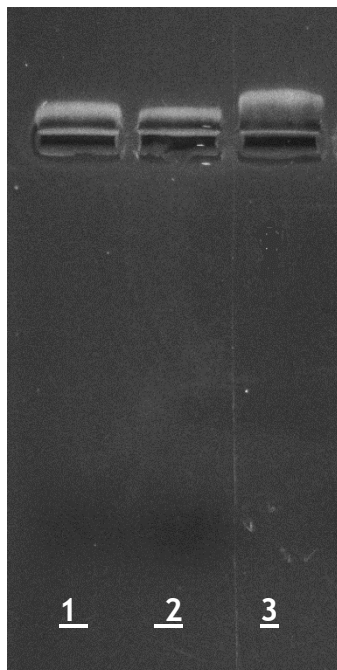


Figura 1. 15. Eletroforese em gel de agarose 1% sem *greensafe*. Legenda: 1- E1+sRNA; 2- E1sRNA; 3- E1++sRNA.

Este resultado demonstra que os componentes da fase anidra emitem fluorescência, e estes dados corroboram a hipótese anteriormente descrita. A eletroforese não se revelou o método mais adequado para avaliar a encapsulação, porque torna indistinguível se a fluorescência se deve à emulsão ou ao sRNA. É também de salientar que a fluorescência não apresenta a mesma intensidade no poço onde são colocadas as amostras comparativamente com as eletroforeses apresentadas anteriormente. Este resultado pode sugerir que de facto, alguma da marcação fluorescente nos poços das Figuras 1.13. e 1.14. pode ser atribuído ao sRNA.

## 5. Conclusão

O presente trabalho de investigação teve como objetivo o desenvolvimento de uma formulação que veicule sRNA, passando pela maioria dos passos biotecnológicos.

Ainda que Ruvinov *et al.* sugerisse que o seu protocolo de formação de nanocomplexos com cálcio pudesse ser alargado a outras ferramentas terapêuticas, nomeadamente miRNA, esta proposta não nos permitiu alcançar resultados promissores com o sistema em estudo. As determinações de tamanho, PDI e potencial zeta realizadas não respeitaram os critérios de qualidade, contudo, a técnica poderá ser otimizada futuramente utilizando miRNA puro.

Neste caso poderiam realizar-se diversas melhorias e ensaios que deem continuidade a este trabalho. Seria interessante compreender realmente o motivo pelo qual os nanocomplexos de  $\text{Ca}^{2+}$ -sRNA não funcionaram e testar outras formas de avaliar a sua viabilidade.

No que concerne às nanoemulsões, estas apresentaram resultados mais favoráveis. Todas as nanoemulsões atingiram tamanhos nanométricos, inferiores a 200 nm, tendo a maioria tamanhos inferiores a 150 nm. Das diferentes fases anidras testadas, as que são compostas pelos óleos 1 e 2 (fases oleosas 1, 1+) demonstraram resultados mais promissores, com tamanhos hidrodinâmicos menores e maior homogeneidade, comparativamente às fases anidras compostas pelos óleos 1 e 3 (fases oleosas 2 e 2+). Quanto ao potencial zeta, as nanoemulsões catiónicas (E1<sup>+sRNA</sup> e E2<sup>+sRNA</sup>) foram as mais promissoras, sendo ligeiramente positivos (cerca de 7 mV). Estas características são muito vantajosas pois podem beneficiar o *uptake* e vão de encontro ao objetivo delineado para este trabalho experimental.

Um dos grandes obstáculos deste trabalho de investigação foi encontrar uma técnica que se demonstrasse adequada à avaliação da encapsulação, uma vez que os dados das eletroforeses acabam por ser pouco conclusivos.

Isto pode dever-se à destabilização da nanoemulsão quando exposta ao campo elétrico, mas também às características dos componentes da fase anidra que emitem fluorescência e tornam a interpretação das imagens mais complexas.

Seria também muito interessante compreender qual o comportamento desta formulação *in vitro* e *in vivo*. Através desses estudos podia escolher-se a formulação com melhores resultados entre todas as variáveis que mais influenciam a transfeção de células. Além disso seria interessante compreender se o lípido catiónico está presente em concentrações aceitáveis e compatíveis com a viabilidade celular, ou se é citotóxico. O lípido catiónico pode tornar-se uma mais valia na administração intranasal porque possui propriedades mucoadesivas que são fundamentais para as preparações que se destinam à administração intranasal.

Um dos grandes obstáculos deste trabalho de investigação foi encontrar uma técnica que se demonstrasse adequada à avaliação da encapsulação, uma vez que os dados das eletroforeses acabam por ser pouco conclusivos.

De um modo geral, desenvolveram-se nanoemulsões com tamanho nanométrico adequado à administração, mas os métodos utilizados não permitiram obter resultados conclusivos quanto à avaliação da eficiência de encapsulação e proteção do RNA. A fase anidra 1+ foi aquela que se revelou mais promissora, no entanto, todas as nanoemulsões desenvolvidas podem ser alvo de melhoria e otimização, devendo ser testadas em células *in vitro*.

## 6. Bibliografia

1. Siomi H, Siomi MC. On the road to reading the RNA-interference code. *Nature*. 2009;457(7228):396-404.
2. Gomes AQ, Nolasco S, Soares H. Non-coding RNAs: Multi-tasking molecules in the cell. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16010-39.
3. Kim VN. MicroRNA biogenesis: Coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):376-85.
4. Hébert SS, De Strooper B. Alterations of the microRNA network cause neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*. 2009;32(4):199-206.
5. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: Are the answers in sight? *Nat Rev Genet*. 2008;9(2):102-14.
6. Di Meco A, Praticò D, Arancio O. MicroRNAs as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2016;53(2):367-72.
7. Elouhabi A, Ruyschaert J. Formation and Intracellular Trafficking of Lipoplexes and Polyplexes. 2005;11(3):336-47.
8. Schonrock N, Matamales M, Ittner LM, Götz J. MicroRNA networks surrounding APP and amyloid- $\beta$  metabolism - Implications for Alzheimer's disease. *Exp Neurol* [Internet]. 2012;235(2):447-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.11.013>
9. Maciotta S, Meregalli M, Torrente Y. The involvement of microRNAs in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*. 2013;7(December):1-17.
10. Basavaraju M, De Lencastre A. Alzheimer's disease: Presence and role of microRNAs. *Biomol Concepts*. 2016;7(4):241-52.
11. Pereira P, Queiroz JA, Figueiras A, Sousa F. Current progress on microRNAs-based therapeutics in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017;8(3).
12. Bader AG, Brown D, Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy. *Cancer Res*. 2010;70(18):7027-30.
13. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016;12(4):459-509. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.001>
14. Blennow K, Leon MJ De, Zetterberg H. Seminar Alzheimer's disease. 2001;368:1-17. Available from: [papers2://publication/uuid/437832AA-38C2-48BE-A868-23EE3D887E7B](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511111/)
15. Yamasaki T, Muranaka H, Kaseda Y, Mimori Y, Tobimatsu S. Understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A mini review on fMRI and ERP studies. *Neurol Res Int*. 2012;2012.
16. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2015;67(2):195-203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
17. Satoh J. MicroRNAs and Their Therapeutic Potential for Human Diseases: Aberrant

- MicroRNA Expression in Alzheimer's Disease Brains. *J Pharmacol Sci* [Internet]. 2010;114(3):269-75. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jphs/10R11FM?from=CrossRef>
18. Pineda C, Castañeda Hernández G, Jacobs IA, Alvarez DF, Carini C. Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. *BioDrugs*. 2016;30(3):195-206.
  19. Ruvinov E, Kryukov O, Forti E, Korin E, Goldstein M, Cohen S. Calcium-siRNA nanocomplexes: What reversibility is all about. *J Control Release* [Internet]. 2015;203:150-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.029>
  20. Zhou Y, Zhang C, Liang W. Development of RNAi technology for targeted therapy - A track of siRNA based agents to RNAi therapeutics. *J Control Release* [Internet]. 2014;193:270-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.044>
  21. Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, Sood AK, Lopez-Berestein G. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015;87:108-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.007>
  22. Aagaard L, Rossi JJ. RNAi therapeutics: Principles, prospects and challenges. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(2-3):75-86.
  23. Lönn P, Kacsinta AD, Cui XS, Hamil AS, Kaulich M, Gogoi K, et al. Enhancing Endosomal Escape for Intracellular Delivery of Macromolecular Biologic Therapeutics. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(March):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep32301>
  24. Nagesh PKB, Chowdhury P, Hatami E, Boya VKN, Kashyap VK, Khan S, et al. miRNA-205 nanoformulation sensitizes prostate cancer cells to chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(9).
  25. Liu Q, Lin Z, Liu Y, Du J, Lin H, Wang J. Delivery of miRNA-29b Using R9-LK15, a Novel Cell-Penetrating Peptide, Promotes Osteogenic Differentiation of Bone Mesenchymal Stem Cells. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1-12.
  26. Pereira P, Jorge AF, Martins R, Pais AACC, Sousa F, Figueiras A. Characterization of polyplexes involving small RNA. *J Colloid Interface Sci*. 2012;387(1):84-94.
  27. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(SUPPL.):302-15.
  28. Yadav S, Gandham SK, Panicucci R, Amiji MM. Intranasal brain delivery of cationic nanoemulsion-encapsulated TNF $\alpha$  siRNA in prevention of experimental neuroinflammation [Internet]. Vol. 12, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. Elsevier Inc.; 2016. 987-1002 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.374>
  29. Jogani V V., Shah PJ, Mishra P, Mishra AK, Misra AR. Intranasal mucoadhesive microemulsion of tacrine to improve brain targeting. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(2):116-24.
  30. Prista L, Alves A, Morgado R, Lobo J. *Tecnologia Farmacêutica Volume I*. 8a ed. Fundação Calouste Gulbenkian, editor. 2011.
  31. Gutiérrez JM, González C, Maestro A, Solè I, Pey CM, Nolla J. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Elsevier*. 2008;13:245-51.

32. Prasad M, Lambe UP, Brar B, Shah I, Manimegalai J, Ranjan K, et al. Nanotherapeutics: An insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world. *Biomed Pharmacother.* 2018;97(October 2017):1521-37.
33. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004;108-109:303-18.
34. Jaiswal M, Dudhe R. Nanoemulsion : an advanced mode of drug delivery system. *Biotech.* 2015;123-7.
35. Teixeira HF, Bruxel F, Fraga M, Schuh RS, Zorzi GK, Matte U, et al. Cationic nanoemulsions for nucleic acids delivery. *Int J Pharm [Internet].* 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.030>
36. Pereira P, Pedro AQ, Tomás J, Maia CJ, Queiroz JA, Figueiras A, et al. Advances in time course extracellular production of human pre-miR-29b from *Rhodovulum sulfidophilum*. *Appl Microbiol Biotechnol [Internet].* 2016;100(8):3723-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-7350-x>
37. Pereira P, Sousa Â, Queiroz J, Correia I, Figueiras A, Sousa F. Purification of pre-miR-29 by arginine-affinity chromatography. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci [Internet].* 2014;951-952(1):16-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.01.020>
38. Farrel R. RNA methodologies: a laboratory guide for isolation and characterization. 4th ed. Vol. 331, FEBS Letters. 2002. 201-201 p.
39. Richards Grayson AC, Doody AM, Putnam D. Biophysical and structural characterization of polyethylenimine-mediated siRNA delivery in vitro. *Pharm Res.* 2006;23(8):1868-76.
40. Kwok A, Hart SL. Comparative structural and functional studies of nanoparticle formulations for DNA and siRNA delivery. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med [Internet].* 2011;7(2):210-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2010.07.005>
41. Honary S, Zahir F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - A review (Part 1). *Trop J Pharm Res.* 2013;12(April):255-64.
42. Qi L, Xu Z, Jiang X, Li Y, Wang M. Cytotoxic activities of chitosan nanoparticles and copper-loaded nanoparticles. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2005;15(5):1397-9.
43. Rodríguez-Burneo N, Busquets M, Estelrich J. Magnetic Nanoemulsions: Comparison between Nanoemulsions Formed by Ultrasonication and by Spontaneous Emulsification. *Nanomaterials.* 2017;7(7):190.
44. Smith MC, Crist RM, Clogston JD, McNeil SE. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes. *Anal Bioanal Chem.* 2017;409(24):5779-87.



# Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

### 1.1. Princípios Básicos da Legislação Farmacêutica

A atividade farmacêutica em Portugal está legislada por diversos diplomas e o facto de ser uma área extremamente dinâmica criou a necessidade de reformular o conteúdo legislativo e redigir o Decreto-Lei n.º 307/2007, que estabelece um quadro global de enquadramento do sector (1). Este diploma é a base legislativa do sector (1) mas existem outros órgãos que contribuem para a regulamentação, nomeadamente a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED I.P.) e a Ordem dos Farmacêuticos (OF).

O INFARMED I.P. tem a missão de regular e supervisionar os setores do medicamento de uso humano e dos produtos de saúde (2) e a OF pretende colaborar na definição e execução da política de saúde, defender a profissão farmacêutica e fomentar e defender os interesses da profissão farmacêutica (3).

Para além dos medicamentos e produtos de saúde, o farmacêutico numa farmácia comunitária lida também com medicamentos de uso veterinária e com suplementos alimentares. A entidade reguladora destes produtos é a DGAV (Direção Geral de Alimentação e Veterinária) (4,5).

### 1.2. Farmácia Comunitária: O Seu Papel na Comunidade

A farmácia comunitária é sem dúvida alguma o espaço de saúde de maior proximidade à comunidade, e é aqui que os cidadãos se deslocam em primeira instância quando têm um problema de saúde ligeiro. Isto revela a confiança que os utentes depositam nos farmacêuticos para os ajudar a alcançar ou a manter um bom estado de saúde, visto que não se procede apenas à dispensa dos medicamentos, mas também à promoção do seu uso racional, ao aconselhamento e acompanhamento do utente.

Por este motivo, o farmacêutico deve ser altamente qualificado e o estágio curricular é importante para que os estudantes possam colocar em prática todos os conhecimentos científicos que adquiriram ao longo da sua formação e poderem ambientar-se ao mundo profissional com o apoio dos farmacêuticos. Garante-se assim que o serviço que é prestado é de enorme qualidade e promove o bem estar da população.

O meu estágio ocorreu entre 21 de janeiro e 5 de abril e durante este período, para além de toda a dinâmica da farmácia me ter sido dada a conhecer, foram-me também propostos alguns

desafios para aprofundar mais o meu conhecimento e contribuir positivamente para a farmácia e para a sua equipa.

## 2. Organização da Farmácia

### 2.1. Breve Contextualização sobre a Farmácia Diamantino, Localização e Horário de Funcionamento

A farmácia onde realizei o meu estágio está situada na Rua dos Três Lagares n.º 16 da cidade do Fundão, no distrito de Castelo Branco. Esta localização faz com que tenha escolas, o hospital e também um lar de idosos próximos, alargando assim a diversidade de faixas etárias que usufrui deste espaço de saúde. Dispõe de lugares de estacionamento para os utentes, o que lhes traz uma maior comodidade. Esta farmácia está aberta há 20 anos na sua localização atual e desde 2011 integra a rede nacional de farmácias *Holon*.

As farmácias *Holon* disponibilizam uma grande variedade de serviços e linhas de produtos. Deste modo, procuram contribuir para o aumento da efetividade e segurança das terapêuticas instituídas, bem como melhorar a qualidade de vida dos seus utentes (6).

Ao integrar esta rede, a Farmácia Diamantino propõe-se a otimizar as suas atividades do dia a dia, prestando serviços de qualidade com foco no utente (7).

O horário de funcionamento reflete a procura de satisfação de necessidades dos seus utentes. A segunda-feira é um dia de elevada afluência à cidade e portanto a farmácia está disponível das 8h00 às 20h00. De terça a sexta-feira o horário de funcionamento é das 8h30 às 20h00 e no sábado das 9h00 às 13h.

A farmácia encontra-se em serviço de disponibilidade de cinco semanas em cinco semanas, devido à rotatividade entre as farmácias do município. Deste modo, durante uma semana (de quinta-feira à quinta-feira da semana seguinte) encontra-se em funcionamento ininterruptamente.

As farmácias comunitárias pertencem a uma associação que as representa, podendo esta ser a ANF, Associação Nacional das Farmácias ou a AFP, Associação das Farmácias de Portugal. A Farmácia Diamantino integra a Associação Nacional das Farmácias.

### 2.2. Recursos Humanos

Os recursos humanos de uma farmácia são extremamente importantes pois estes são a ponte entre o utente e o medicamento, tendo uma grande responsabilidade no uso apropriado do medicamento. A Farmácia Diamantino conta com uma equipa multidisciplinar (Tabela 1.), com cerca de onze colaboradores permanentes dos quais seis são farmacêuticos, três são técnicos

de farmácia, uma técnica auxiliar de farmácia e uma auxiliar de limpeza. Conta também com quatro prestadoras de serviços que se deslocam à farmácia com periodicidades distintas.

O Dr. José Diamantino é proprietário e diretor técnico e a Dra. Natália Oliveira é farmacêutica adjunta, sendo também a orientadora do meu estágio curricular. O diretor técnico cumpre todos os deveres que são enumerados no artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, como por exemplo assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos e promover o uso racional do medicamento. Na sua ausência é a farmacêutica adjunta que acumula esses deveres.

Tabela 2. 1. Elementos da equipa da farmácia Diamantino e respetivas funções (\* - prestadoras de serviços)

Nome	Função
Dr. José Diamantino	Diretor técnico
Dr. Pedro Diamantino	Farmacêutico
Dra. Natália Oliveira	Farmacêutica Adjunta
Dra. Daniela Batista	Farmacêutica
Dra. Melissa Martins	Farmacêutica
Dra. Rita Cabral	Farmacêutica
Sr. Carlos Salvado	Técnico de farmácia
Sr. Tiago Barata	Técnico de farmácia
Sra. Maria Moreira	Técnica de farmácia
Sra. Margarida Mouco	Técnica auxiliar de farmácia
Sra. Alice Neves	Auxiliar de limpeza
*Dra. Patrícia Gabriel	Nutricionista
*Enf <sup>a</sup> Raquel Limão	Enfermeira
*Dra. Vera Couto	Podologista
*Dra. Joana Ferreira	Farmacêutica responsável pelo serviço de dermofarmácia

## 2.3. Caracterização do Espaço

Tal como vai ser explicado pormenorizadamente nos dois pontos seguintes, as instalações da farmácia reúnem todas as condições necessárias para um bom acolhimento daqueles que usufruem deste espaço. Estas condições são por exemplo instalações que assegurem a segurança, conservação e preparação dos medicamentos e a privacidade quer da equipa de colaboradores quer dos utentes que a visitam. Estes requisitos estão descritos no n.º 1 do Artigo 29º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.

### 2.3.1. Espaço Exterior

Fazendo jus ao enunciado no Artigo 28º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, e alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, a Farmácia Diamantino tem todas as informações

relevantes visíveis para os seus utentes, nomeadamente a identificação com o letreiro “FARMÁCIA”, o nome do diretor técnico, o horário de funcionamento e as escalas de turno das farmácias do município. O utente pode conhecer todas estas informações mesmo sem entrar nas instalações pois estão visíveis na fachada exterior.

Nesta fachada encontra-se a cruz verde colocada perpendicularmente à mesma e um letreiro onde se pode ler “FARMÁCIA DIAMANTINO” o que permite a fácil identificação do tipo de estabelecimento de que se trata.

Também se cumpre o referido nas *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária*, BPF (8), no que diz respeito ao fácil acesso à farmácia pois a entrada encontra-se instalada ao nível da rua, e os utentes com mobilidade reduzida e/ou portadores de deficiência não terão dificuldade em aceder a este espaço. Existe ainda um postigo com campainha que é utilizado durante as noites em que a farmácia se encontra em regime de turnos de serviço permanente.

As montras existentes contêm informação que dá conhecimento sobre os serviços prestados, assim como algumas atividades que possam ser desenvolvidas futuramente, como é o exemplo de programas de rastreio.

### **2.3.2. Espaço Interior**

No espaço interior temos as diferentes divisões exigidas pelo n.º 2 do artigo 2º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, bem delimitadas. Possui a zona de atendimento ao público, o armazém, o laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado (9). Para além do exigido, a Farmácia Diamantino possui as divisões facultativas descritas no n.º 1 do artigo 3º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, como o gabinete da direção técnica, a área técnica de informática e o quarto (9).

Adicionalmente ao redigido na legislação, detém uma área destinada à determinação de parâmetros bioquímicos, chamada de zona de *check* saúde e mais dois gabinetes de atendimento personalizado, que favorecem a qualidade dos serviços prestados. Não esquecendo a maior comodidade para os seus colaboradores dispõe a copa. As áreas de todas as divisões respeitam o legislado (12).

A zona de atendimento ao público é ampla, com aspeto moderno e dispõe de seis balcões, cada um deles equipado com o equipamento necessário para o atendimento. Três destes balcões são distintos do comum, pois permitem que os utentes se sentem, o que se revela muito útil para os que têm uma mobilidade mais limitada e para atendimentos que necessitam mais tempo para a explicação da terapêutica.

Nesta área encontram-se os lineares que expõe os medicamentos não sujeitos a receita médica, estrategicamente atrás dos balcões para impedir o acesso direto dos utentes aos mesmos.

Os restantes produtos de saúde estão expostos nos lineares e gôndolas em secções bem definidas. Assim, podem-se encontrar produtos capilares, de puericultura, ortopedia, materiais de primeiro socorro, veterinária, podologia, suplementos alimentares, sexualidade, cosméticos e higiene oral. A disposição dos produtos nos lineares é feita mediante a estratégia de *marketing* adotada. Por fim, a zona de atendimento possui ainda duas balanças, uma para crianças e outra para as restantes faixas etárias, o contentor da VALORMED e um sistema de senhas de atendimento.

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde é feita em quatro locais distintos: no *robot*, num armário com gavetas deslizantes, num frigorífico e num outro armário do armazém. São armazenados no *robot* todos os medicamentos que não precisam ser guardados a temperaturas mais baixas e cujas dimensões e formato o permitam, sejam eles MNSRM ou MSRM. A arrumação do *robot* é feita pelo mesmo de forma a economizar espaço. No armário com gavetas deslizantes estão os medicamentos cujas dimensões não são compatíveis com o robot e a arrumação é por ordem alfabética. No frigorífico podemos encontrar os medicamentos que requerem conservação entre 2 °C e 8 °C, organizados alfabeticamente, bem como as enzimas utilizadas para a determinação dos parâmetros bioquímicos. No armário do armazém são colocados os produtos de saúde para os quais não há espaço na zona de atendimento ao público.

A zona de determinação de parâmetros bioquímicos está equipada com dois postos de trabalho e podem fazer-se diversas medições, sendo os pedidos mais prevalentes a medição da pressão arterial e a determinação dos valores de glicémia e colesterol total.

No laboratório pode encontrar-se todo o tipo de material para a preparação de medicamentos manipulados, como é o caso de um Unguator®, que auxilia na preparação de medicamentos semi-sólidos, duas balanças de precisão, assim como as matérias-primas mais comumente utilizadas na preparação dos mesmos, devidamente organizadas e arrumadas em prateleiras. É ainda nesta divisão que podemos encontrar o Formulário Galénico Português, FGP, documento oficial de grande utilidade para na preparação de medicamentos manipulados e um *dossier* com o registo de todos os manipulados realizados durante o ano civil corrente. Neste espaço, para além dos medicamentos manipulados são preparadas as caixas *pillbox* da preparação individualizada da medicação (PIM) e são feitas as preparações extemporâneas, como é o exemplo do Zithromax® 40 mg/ml, um antibiótico em pó para suspensão oral.

Nos gabinetes de atendimento prestam-se os mais variados tipos de serviços, desde a administração de injetáveis, consultas farmacêuticas, consultas de nutrição, consultas de podologia ou até consultas do pé diabético. Caso se verifique ser imprescindível fazer um atendimento com maior privacidade, esta divisão pode ser utilizada.

Para além do que já referi anteriormente, podemos ainda encontrar esta farmácia uma pequena biblioteca com todo o tipo de livros de relevância científica, protocolos de atendimento, panfletos sobre diversas temáticas e sobre os serviços prestados.

### **2.3.3. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia**

A tecnologia disseminou-se um pouco por todos os setores e a farmácia não é exceção, sendo até um exemplo de boa adaptação. Sendo assim, no decorrer do funcionamento da Farmácia Diamantino, os colaboradores utilizam diariamente computadores, leitores óticos, leitores de cartão do cidadão, impressoras de talões, impressoras de etiquetas, impressoras de cartão de clientes, telefones, sempre que é necessário contactar armazenistas, médicos, outras farmácias ou os utentes, o *robot* para armazenar os medicamentos e que também auxilia na dispensa. Na área de *check* saúde é utilizado o CR3000, centrifugadoras, (para determinação dos parâmetros bioquímicos), tensiómetros, balanças, entre outros.

A farmácia possui ainda câmaras de videovigilância, sistemas de alarme e extintores.

#### **2.3.3.1 Sistema Informático - Sifarma 2000**

No que diz respeito ao sistema informático utilizado, todos os computadores estão equipados com o Sifarma 2000. Este sistema é muito importante porque permite fazer a gestão dos produtos desde a entrada até à saída da farmácia, passando pela gestão de *stocks*, etiquetagem dos produtos de venda livre e controlo de validades. Uma vez que dá um grande contributo nestas funções, o farmacêutico pode estar mais focado no utente, e também no atendimento. Esta aplicação informática é utilizada rotineiramente pois reúne a informação relevante sobre os medicamentos e há a possibilidade de criar fichas de acompanhamento do utente, o que é fulcral no acompanhamento farmacoterapêutico.

Durante o estágio compreendi que este sistema é indispensável para o funcionamento da farmácia, uma vez que é utilizado no atendimento, para a gestão de *stocks*, das fichas de utentes, de encomendas e até outros pontos que vão ser abordados ao longo do relatório. Algumas vezes foi necessário contactar a assistência da Glintt ou por erro de funcionamento do *robot* ou por falhas de funcionamento do sistema informático.

## **3. Informação e Documentação Científica**

São muito diversas as situações em que o farmacêutico deve consultar informação científica para que a sua função seja desempenhada da forma mais completa e com maior rigor científico possível. Para que não lhes falem fontes de informação de cariz científico, na biblioteca da farmácia onde realizei o meu estágio existem publicações que podem ser consultadas por todos os elementos da equipa.

Consultei a Farmacopeia Portuguesa, uma das publicações de carácter obrigatório, segundo o Artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/3007, de 31 de agosto (1), aquando da preparação de um medicamento manipulado em que era necessário preparar álcool a 90º a partir de álcool a 96º. Consultei também um livro, *Guia de produtos Veterinários*, para confirmar a dosagem adequada de alopurinol para o tratamento de leishmaniose num cão.

Constatei que existiam outros tipos de documentação científica, nomeadamente:

- Formulário Galénico Português;
- Prontuário Terapêutico;
- Princípios da Química;
- The Merck Index;
- Manual de Antibióticos Antibacterianos;
- A Cosmetologia;
- Guia de Produtos Veterinários, entre outros.

Além da documentação com edição em papel, consultei também fontes científicas de carácter digital como o infomed, uma base de dados de medicamentos, que se revelou ser muito útil pois reúne informação relativa ao nome comercial, dosagem, forma de apresentação comercializada, e até mesmo a taxa de comparticipação aplicável. Foi muito comum recorrer à informação científica disponível no Sifarma 2000, principalmente durante o período de observação de atendimentos, e mesmo quando eu própria fazia o atendimento ao balcão. Com estas ferramentas era capaz de esclarecer sempre dúvidas sobre indicações terapêuticas, precauções de utilização, contraindicações, possíveis interações e posologias adequadas para fornecer ao utente informação precisa e concisa.

Adicionalmente, podia também recorrer a panfletos e folhetos informativos. Esta informação podia ser cedida pelos laboratórios da indústria farmacêutica, e neste caso, a informação centra-se no aconselhamento dos seus medicamentos/produtos de saúde comercializados, principalmente dos MNSRM, com o objetivo de promover uma utilização racional e um aconselhamento adequado. Se os folhetos eram fornecidos por instituições ou pelo grupo Holon, o tema podia ser uma patologia e geralmente consta uma breve explicação da mesma e são indicadas medidas não farmacológicas a adotar. Nesta vertente o objetivo é colocar esta informação ao dispor dos utentes e promover a literacia em saúde.

## 4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

O medicamento tem particularidades enquanto produto que fundamentam a necessidade de um regime jurídico específico. É o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto que marca a mudança no setor por compilar toda a informação relativa aos medicamentos, harmonizando as normas europeias e nacionais.

Define-se medicamento como toda a substância ou associação de substâncias que apresente

propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas, ou estabeleça um diagnóstico ou ainda restaure, corrija ou modifique as funções fisiológicas através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica (9).

Como consequência a esta definição, há uma vasta diversidade de medicamentos disponíveis e são utilizados vários sistemas de classificação. Os sistemas de classificação agrupam os medicamentos mediante uma determinada característica, que torne mais simples a identificação do fim terapêutico a que se destina. Alguns dos sistemas que existem são:

- Sistema de classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*): É recomendado pela OMS e agrupa os medicamentos com base nas suas características terapêuticas e químicas e/ou de acordo com o sistema ou órgão em que vai atuar (10). Podemos encontrar referências a este sistema por exemplo no *infomed* e no Sifarma 2000.
- Sistema de classificação farmacoterapêutica: Categoriza os medicamentos quanto às finalidades terapêuticas (11). Esta consta nos instrumentos oficiais de apoio à prescrição, nomeadamente o prontuário terapêutico e no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Podemos encontrar referências a este sistema no *infomed* e no Sifarma 2000.
- Sistema de classificação por forma farmacêutica: Cataloga os medicamentos quanto à forma farmacêutica em que se encontram disponíveis no mercado.

Na farmácia também estão disponíveis cosméticos e dispositivos médicos, e todos estes produtos estão regulamentados pelo INFARMED I.P., mas com diplomas distintos. Os cosméticos distinguem-se dos restantes produtos por serem uma substância ou mistura de substâncias que se destina a limpar, perfumar, modificar o aspeto ou proteger, mantendo em bom estado as partes externas do corpo, as mucosas bucais e os dentes (13). O regulamento base que enquadra legalmente estes produtos é o Regulamento (CE) n.º 1223/2009, de 30 de novembro.

Já os dispositivos médicos são usados para fins de diagnóstico ou terapêutico sendo que esse efeito pode não ser alcançado exclusivamente por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos (14). O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho é o pilar legislativo destes produtos.

#### **4.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes**

Dentro do grande mundo dos medicamentos existem os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Devido à utilização dos mesmos para fins ilícitos, este grupo de medicamentos são alvos de um controlo bastante restrito em todo o circuito do medicamento dentro da farmácia.

Os medicamentos psicotrópicos representam uma particularidade na receção porque apesar de virem juntamente com os restantes medicamentos, é enviada uma listagem, num formato digital ou em papel, dependendo da prática adotada pelo fornecedor e depois é arquivada na farmácia em suporte físico ou na *drive*.

O armazenamento destes medicamentos na farmácia Diamantino não representa uma diferença relativamente aos restantes medicamentos porque estes não são guardados num cofre. Considera-se que o *robot* é um local seguro o suficiente para evitar que sejam alvo de fraude pois estão arrumados entre centenas de outros medicamentos, numa posição aleatória devidamente trancados.

Já a dispensa do medicamento psicotrópico requer cuidados adicionais. Evidentemente só são cedidos mediante apresentação de uma receita médica. A receita onde é prescrito o medicamento psicotrópico, caso seja materializada ou manual, não pode conter outros medicamentos ou produtos de saúde prescritos. Relativamente às prescrições eletrónicas não existe esta limitação (15).

É necessário que o utente que adquire a medicação (independentemente se é o utente a quem foi prescrita ou não) apresente o seu cartão de identificação e o farmacêutico deve verificar se se encontra dentro do período de validade.

O sistema informático Sifarma 2000 também emite um alerta durante a dispensa deste medicamento, símbolo “PSI”, para lembrar o farmacêutico dos cuidados adicionais que deve ter.

No final da venda é emitido um talão onde é registado o número da saída do psicotrópico, o operador que efetuou a venda, bem como os dados do utente a quem foi prescrita a medicação e do utente que fez a aquisição da mesma. Este talão deve ser assinado pelo utente e arquivado na farmácia por um período de três anos, assim como a cópia da receita (se for manual) e o mapa de balanço anual.

Além disto, nos momentos de faturação mensal a farmácia deve enviar ao INFARMED I.P., até ao dia 8 do mês seguinte, a fotocópia da receita manual com medicamentos dispensados contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica, bem como a lista de saídas correspondente ao mês anterior (15). Adicionalmente, anualmente também é enviada a esta entidade o documento de balanço de entradas e saídas de psicotrópicos e a relação de entradas de benzodiazepinas para o ano transato.

## 5. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento e o armazenamento são pontos fulcrais na sustentabilidade da farmácia. Ao desempenhar as funções relacionadas com o aprovisionamento, o farmacêutico atua como gestor, pois tem que conseguir conciliar aquelas que são as necessidades dos seus utentes com a viabilidade económica da farmácia. É importante analisar as vendas dos produtos conhecendo a rotatividade, a sazonalidade associada a alguns medicamentos, estar a par dos novos produtos

que surgem no mercado, assim como algumas características de prescrição dos médicos e médicos veterinários.

Já na parte do armazenamento, a maior organização possível aliada a uma boa gestão de *stocks* impede que roturas de *stock* ocorram e gera benefícios para a farmácia.

Pelos motivos supracitados, compreende-se que a seleção dos fornecedores, a receção e armazenamento dos produtos sejam tão importantes no circuito do medicamento.

Foi neste ponto que o meu estágio começou, e tive assim oportunidade de me ambientar com nomes comerciais que até então não me eram familiares, e permitiu que começasse a lidar com o Sifarma 2000 de forma mais assídua.

### 5.1. Critérios para a Seleção de um Fornecedor

No momento de optar por um fornecedor em detrimento de outro, são numerosos os fatores tidos em conta. Importa conhecer a disponibilidade de produtos (para que as falhas sejam mínimas), a qualidade da distribuição e transporte, a periodicidade e horários em que ocorre, os preços praticados e possíveis descontos disponíveis.

Reunindo todos estes fatores, os fornecedores que abastecem a farmácia Diamantino são preferencialmente a UDIFAR e a OCP Portugal. As entregas ocorrem duas vezes ao dia, uma pela manhã e outra a meio da tarde. A eficiente entrega de produtos por parte dos fornecedores permite à farmácia ter *stocks* mais pequenos da maioria dos produtos.

Na maioria das vezes este número de entregas é suficiente, mas caso o utente revele uma grande urgência em adquirir determinado medicamento e recorrer aos fornecedores não é uma opção viável, contactamos outras farmácias próximas para saber se têm *stock* disponível e deslocamo-nos até lá para comprar o produto.

Em último recurso, se os principais fornecedores não forem capazes de dar resposta pode recorrer-se a outros, nomeadamente a *Alliance Healthcare* e a *Pural*. Estas são o conjunto de medidas encontradas para satisfazer sempre as necessidades do utente.

### 5.2. Encomendas

Tal como já referi no ponto anterior, as encomendas são recebidas duas vezes por dia, o que implica que estas sejam feitas também duas vezes por dia (a cada fornecedor preferencial). As encomendas podem ser:

- **Instantâneas** - são feitas geralmente durante o atendimento em que se revele a necessidade de encomendar o produto solicitado especificamente pelo utente. Estas encomendas podem ser feitas diretamente ao fornecedor através do Sifarma 2000 ou telefonicamente, sem que o produto seja incluído na encomenda diária.

- **Diárias** - são realizadas com base nos *stocks* mínimos e no armazenista preferencial de cada produto. Sempre que o *stock* atinge o mínimo, ou fica abaixo dele, surge na encomenda uma sugestão com a quantidade suficiente para que o *stock* passe a ficar no máximo. Esta encomenda ainda que surja automaticamente, podem ser feitos alguns acertos manuais e a encomenda só segue para o fornecedor após aprovação pela pessoa responsável por esta tarefa.
- **Diretas** - quando o benefício económico para a farmácia é maior encomendando diretamente ao fabricante e não passando pelo armazenista podem ser feitas encomendas deste tipo.
- **Via verde** - recorre-se a esta forma de encomendar medicamentos quando se sabe *a priori* que estamos perante um medicamento cuja disponibilidade no mercado é reduzida e está disponível uma receita associada. Isto implica que, em caso de *stocks* reduzidos ao nível do armazenista, dá-se prioridade ao envio do medicamento que foi encomendado por via verde em detrimento do mesmo medicamento que foi encomendado através de outro tipo de encomenda (por exemplo encomenda diária). Durante o meu estágio tive oportunidade de fazer algumas destas encomendas, particularmente do medicamento Pradaxa® e Lantus®.
- **Manuais** - quando se justifica a encomenda de um produto sem que exista um motivo dos mencionados anteriormente.

Na farmácia Diamantino as encomendas diárias são realizadas pelo diretor técnico em dois momentos distintos: antes das 12h e até às 20h. Os produtos que são encomendados até as 12h são entregues entre as 16h30 e as 17h do próprio dia. As encomendas que são realizadas até 20h são entregues por volta das 7h30 do dia seguinte. À exceção das encomendas diretas, os restantes tipos de encomendas chegam nos horários supracitados.

Quando as encomendas chegam à farmácia chegam também as respetivas faturas em duplicado. Nestas faturas vem a informação que permite garantir que os produtos são realmente aqueles que foram encomendados, através do nome comercial, código do produto, dosagem, tamanho da embalagem, quantidade encomendada, quantidade enviada, entre outros dados. O passo seguinte é armazenar devidamente os produtos que requerem refrigeração, garantindo a sua estabilidade.

De seguida, procede-se à receção da encomenda, com o leitor ótico introduz-se o código de barras ou o CNP de todos os produtos. Para cada produto existe uma série de confirmações que devem ser feitas, nomeadamente se o produto se encontra em bom estado de conservação, verificar a data de validade (caso se adequue, atualizar no sistema, conferir o número de embalagens que chegam à farmácia, e ainda o PVF e o PVP. Após todas as verificações o montante que está registado no sistema deve coincidir com montante apresentado na fatura.

Se existirem faltas de medicamentos num determinado fornecedor estas podem ser transferidas para outro de modo a evitar roturas de *stock*.

Quanto à marcação de preços, esta não é feita nos medicamentos sujeitos a receita médica. Para estes os preços de venda ao público vêm logo definidos e marcados na embalagem secundária.

O mesmo não acontece com os restantes produtos que estão disponíveis, pois o preço de venda ao público é calculado tendo em conta o PVF, se é taxado com IVA a 6% ou 23% e a margem praticada na farmácia. Multiplicando todos estes fatores obtemos o PVP a que o produto vai ser vendido. Efetuados estes passos o medicamento é etiquetado e está pronto a seguir para a fase de armazenamento.

### 5.3. Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos acata as condições que acautelam a boa conservação e estabilidade dos mesmos. Os parâmetros temperatura, humidade e luminosidade são controlados de modo a respeitar as especificações dos diversos medicamentos.

Os medicamentos que são armazenados no *robot* são colocados no tapete rolante após leitura do código de barras e introdução da data de validade, a partir daí a disposição nas baias e prateleiras é feita de forma a maximizar o espaço de arrumação. Contudo, sabemos que o *robot* vai dispensar em primeiro lugar o medicamento solicitado que apresente validade mais curta dentro do *stock* disponível. De um modo geral esta tarefa de armazenamento é desempenhada pela técnica auxiliar de farmácia, mas todos os colaboradores estão aptos a executá-la.

Nos restantes locais de armazenamentos os colaboradores organizam os medicamentos segundo a regra FEFO, “*first-expire, first out*” para que o escoamento dos produtos seja o mais eficaz possível. No caso dos produtos que não têm uma data de validade associada (por exemplo os produtos ortopédicos) são arrumados segundo a regra FIFO, “*first-in, first out*” contornando o inconveniente de ficar em prateleira muito tempo.

Uma das primeiras tarefas que realizei durante o meu estágio foi conhecer a organização do armário onde estão a maioria dos produtos que não são adequados ao armazenamento no *robot*, o que facilitou a minha adaptação e conhecimento sobre o espaço da farmácia. Durante esta fase tive ainda oportunidade de arrumar os medicamentos no *robot*, contribuindo para a dinâmica diária da farmácia.

### 5.4. Controlo dos Prazos de Validade

Na farmácia Diamantino o controlo dos prazos de validade é feito em três momentos distintos: durante a receção das encomendas, mensalmente e no momento da dispensa. Com este trio de

verificações garante-se que a aproximação da data de fim de validade é notado, permitindo tomar as medidas devidas e que nenhum produto dispensado se encontra fora de validade.

A verificação durante a receção de encomendas consiste na verificação da data de validade de cada embalagem, e sempre que o *stock* se encontre a zero ou sempre que a validade da embalagem que vai dar entrada é inferior àquela registada no programa, esta deve ser introduzida no sistema.

A verificação mensal consiste na recolha de uma listagem dos produtos cuja data de validade é igual ou inferior a três meses. Estes produtos são colocados numa prateleira fora do alcance visual dos utentes, mas visível aos colaboradores para que se lembrem que devem ser os produtos a escoar em primeiro lugar. Contudo, se estes não forem vendidos até dois meses antes do término da data de validade são devolvidos ao fornecedor.

A verificação no momento da dispensa ocorre durante o atendimento e garante que nenhum medicamento escapou aos mecanismos adotados nas fases anteriores.

## 5.5. Devoluções

São diversas as causas para se proceder a uma devolução, nomeadamente a receção de produtos danificados, receção de produtos que não foram encomendados ou produtos que foram encomendados por engano, proximidade do término da data de validade, retirada do produto do mercado etc.. As devoluções são feitas através do sistema informático, que tem uma secção dedicada à gestão de devoluções, onde é gerada uma nota de devolução.

Nessa nota de devolução consta informação relativa à identificação da nota de devolução, identificação da farmácia, identificação da empresa fornecedora do produto, quantidade devolvida e o motivo da devolução da devolução. É impresso em triplicado, sendo uma das cópias armazenada na farmácia e as restantes acompanham o produto na devolução. Consta em anexo (Anexo 1) um exemplo de uma nota de devolução da Farmácia Diamantino.

## 6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A interação farmacêutico-utente-medicamento ocorre todos os dias numa farmácia comunitária, todavia, com cada utente a interação é diferente. É essencial que a nossa postura enquanto farmacêutico seja sempre respeitadora, demonstre disponibilidade, sigilo, responsabilidade e conhecimento científico. Em todos os momentos devemos respeitar o código deontológico a que nos cingimos.

Relembrando os princípios gerais da conduta profissional, devemos desempenhar as funções tendo sempre em mente que a *“primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo privilegiar o bem-estar*

*destes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.” (3).*

## **6.1. Comunicação com o Utente**

A adequação do discurso é importante para que a mensagem que queremos transmitir chegue ao utente e seja compreendida. Se algumas vezes a informação verbal seria suficiente, complementar com informação escrita deixa menor margem para dúvidas. Há sempre algumas ferramentas que nos auxiliam a entregar a mensagem: etiquetas com a descrição da posologia, etiquetas com pictogramas para aqueles que não sabem ler, folhetos informativos entre outros. Se o farmacêutico for observador pode captar alguns dados sobre o utente e adequar a forma de comunicação.

A comunicação com o utente é dinâmica e não é unidirecional. Se por um lado é muito importante explicar toda a terapêutica, é também muito importante que o farmacêutico escute o utente. Com esta atitude podemos perceber melhor as suas necessidades, detetar inseguranças, dúvidas, contraindicações e estabelecer uma relação de confiança demonstrando ao utente que o farmacêutico é um profissional de saúde com o qual ele pode contar. O simples ato de receber o utente com um sorriso e ajustar o tipo de linguagem favorece a empatia e torna a comunicação mais eficaz.

Muitas das inseguranças estão ligadas aos efeitos indesejáveis dos medicamentos, e o farmacêutico deve sempre ponderar sobre como e quando informar as mesmas, para não amedrontar o utente e usufruir dos benefícios do medicamento, minimizando os riscos. Com isto não se quer dizer de forma alguma que se deve esconder informação ao utente, simplesmente analisar a melhor forma de a transmitir.

Questionar o utente é fulcral para detetar contraindicações. No meu estágio tive oportunidade de realizar um atendimento em que o utente se dirigiu à farmácia para comprar Brufen® 600mg. Perante este pedido (bastante vulgar) tive oportunidade de perguntar ao utente para que efeito queria este medicamento e explicar-lhe que este medicamento é sujeito a receita médica. Posto isto questionei-o sobre que outra medicação tomava, se tinha outras patologias, e qual o motivo para querer adquirir este medicamento. Com a resposta do utente fiquei a saber que tomava omeprazol, um medicamento para controlar a hipertensão (o qual não soube especificar o nome) e Xarelto®. Após recolher toda a informação necessária, pude explicar-lhe que o medicamento que me solicitava não podia ser vendido e era contraindicado tomar o medicamento tendo em conta as suas patologias concomitantes. Explicando-lhe o motivo, aconselhei-o com uma alternativa que não interferia com as patologias que detinha, solucionando o problema que o trazia à farmácia.

## 6.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância é a atividade que monitoriza a segurança dos medicamentos na fase em que se encontram disponíveis no mercado. Em Portugal existe o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), que trabalhar em estreita cooperação com as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a Agência Europeia do Medicamento. A este sistema devem ser reportadas as reações adversas aos medicamentos de uso humano.

No caso da Farmácia Diamantino, caso se detete algum reações adversas ao medicamento (RAM), quando reportada vai ser analisada pela Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, pois é esta a unidade responsável por analisar as todas as notificações da região da Guarda, Castelo Branco e Viseu (16).

Quando se detetam RAMs estas devem ser reportadas no portal RAM. Tanto os profissionais de saúde como os próprios utentes podem reportar em qualquer altura, contudo, idealmente a notificação deve ser feita até 10 dias após a ocorrência.

Deve reportar-se sempre, mesmo que se considere um efeito insignificante ou irrelevante pois vai contribuir para um maior conhecimento sobre o medicamento, aumentando sempre a qualidade de informação disponível.

É função do farmacêutico incentivar os utentes a relatar os efeitos adversos que experienciem com a utilização dos medicamentos. Durante o meu estágio em farmácia comunitária não tive oportunidade de identificar RAMs ainda não documentadas em RCM, pelo que não reportei no Portal RAM. Todavia a Farmácia Diamantino participa no programa de acompanhamento ao doente com insuficiência cardíaca em terapêutica com Entresto®, que pretende recolher a maior informação possível sobre o medicamento. Explicitarei melhor este programa de acompanhamento no ponto 11.2.5..

## 6.3. Medicamentos Fora de Uso

Atualmente a consciencialização ambiental é uma questão muito pertinente, e a tratamento dos resíduos de medicamentos não é exceção. A empresa ValorMed tem como objetivo fazer a gestão, incluindo a recolha e o tratamento, colocando pontos de recolha junto da comunidade (17). É neste ponto que a farmácia comunitária dá o seu contributo, uma vez que tem os contentores de recolha e os utentes levam as suas embalagens vazias e/ou os medicamentos fora de uso, quer dos medicamentos de uso humano, quer os de uso veterinário.

A farmácia Diamantino tem o sistema bem implementado, e existe na zona de atendimento ao público um contentor onde se podem depositar os resíduos. Os colaboradores sensibilizam os cidadãos a colaborar, e por conseguinte, os seus utentes, incluindo quem faz a gestão dos

resíduos dos medicamentos dos lares de idosos que aviam as receitas nesta farmácia, aderem ao sistema.

Também as embalagens que são fornecidas aos utentes que aderiram ao serviço de PIMs são colocadas neste contentor quando já se encontram vazias.

Sendo assim, sempre que um contentor fica cheio um farmacêutico ou técnico de farmácia selo-o devidamente e imprime um talão onde consta a informação sobre a farmácia, o número de série do contentor de recolha, um campo para assinatura do farmacêutico e um campo para assinatura do armazenista. Depois disto o contentor é entregue ao armazenista numa das deslocações diárias à farmácia.

## 7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é uma das tarefas de grande responsabilidade do farmacêutico, independentemente do medicamento dispensado ser sujeito a receita médica ou não.

Contudo, os cuidados são diferentes, pois há alguns parâmetros que devem ser verificados com a prescrição médica e outros critérios que devem ser verificados na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica.

### 7.1. Verificação Farmacêutica da Receita Médica

A receita médica deve ser cuidadosamente interpretada quando chega à farmácia. Atualmente circulam três tipos de receita médica: a manual e a eletrónica, sendo que a eletrónica pode ser subdividida em materializada/informatizada ou desmaterializada (sem papel).

A prescrição manual (18) só deve ser feita excecionalmente em quatro situações devidamente justificadas, nomeadamente em caso de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, situações de prescrição ao domicílio, ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. A receita manual tem um campo de preenchimento obrigatório e uma destas quatro opções deve estar obrigatoriamente indicada. Este é um dos campos que o farmacêutico deve confirmar que está devidamente preenchido, pois implica a inviabilidade da receita.

Para além deste campo, o artigo 12º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho refere os restantes parâmetros a validar, tais como:

- Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
- Vinheta identificativa do médico prescritor;
- Identificação da especialidade médica, se aplicável;
- Se aplicável, contacto telefónico do prescritor;
- Nome e número de utente;

- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Denominação comum internacional da substância ativa;
- Assinatura autógrafa do prescriptor;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- Se aplicável, denominação comercial do medicamento;
- Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição (permite deduzir se a receita está dentro do seu prazo de validade ou não).

Enfatizo também que na receita informatizada e na receita manual só podem constar até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos e o número total de embalagens prescritas não pode ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens (18). A exceção admissível ocorre com medicamentos prescritos que se apresentem sob a forma de embalagem unitária, em que é permitido a prescrição de quatro embalagens numa só receita.

É relevante referir ainda que se o prescriptor não indicar dosagem do medicamento, só deve ser cedida a menor dosagem que existe no mercado, e o mesmo acontece se não for indicado o tamanho da embalagem, em que deve ser cedida a que tem um menor número de unidades.

As receitas manuais são alvo de um controlo minucioso por parte do farmacêutico para se certificar que tudo está conforme. Se surgirem dúvidas, (seja relativamente à dosagem prescrita, interações entre os medicamentos indicados, adequação terapêutica à patologia ou outras dúvidas) o farmacêutico discute em primeira instância com os seus colegas, e caso não se chegue a uma conclusão pode ainda contactar-se o prescriptor.

Relativamente às prescrições eletrónicas desmaterializadas, comumente chamadas de “receitas sem papel”, são as receitas mais prescritas, e não representam problemas na identificação do medicamento prescrito. Estas receitas são geradas eletronicamente e enviadas por SMS para o telemóvel do utente ou são impressas as guias de tratamento, onde estão os códigos necessários para aceder à receita.

A grande diferença neste tipo de receita mais recente é que os medicamentos não têm necessariamente que ser todos adquiridos de uma só vez, o utente é livre de o fazer enquanto a linha de prescrição se mantém dentro do prazo de validade para aquisição. O número máximo de embalagens por linha de prescrição é seis.

## 7.2. Regimes de Comparticipação

A grande maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica dispensados na farmácia Diamantino enquadraram-se em algum regime de comparticipação.

Com os regimes de comparticipação o utente paga apenas uma percentagem do PVP do medicamento, e o organismo paga o restante valor. A percentagem paga pelo utente é variável de medicamento para medicamento, depende do escalão de comparticipação que foi determinada e do plano de comparticipação associado.

A Portaria n.º 195-D/2015 de 30 de junho define os escalões de comparticipação podendo os grupos farmacoterapêuticos pertencer ao escalão A, B, C ou D e ser comparticipados em 90%, 69%, 37% e 15% respetivamente.

As comparticipações que ocorrem mais frequentemente são feitas através do regime geral, pelo SNS (representado pelo organismo 01) e pelo regime especial o organismo SNS-Pensionistas (representado pelo número 48).

Para além do SNS-Pensionistas há outros regimes de comparticipação especial, e para que o utente usufrua deles o médico prescriptor deve mencionar a portaria ou despacho que a contempla. Algumas dessas comparticipações especiais estão direcionadas a patologias ou condições crónicas, como é o exemplo da psoríase, doença de Alzheimer e Parkinson e os materiais para ostomizados. Devido às particularidades de alguns destes medicamentos há determinadas portaria que só podem ser mencionadas por médicos especialistas. A título exemplificativo, os medicamentos prescritos para a doença de Alzheimer beneficiam de uma comparticipação excecional quando prescritos por neurologistas e psiquiatras.

Adicionalmente aos sistemas, existem ainda subsistemas que contribuem com uma comparticipação adicional nos medicamentos. Estes subsistemas estão muitas vezes associados às atividades profissional do utente e há também laboratórios de indústria farmacêutica que participam os próprios medicamentos. Assim, o subsistema com o qual mais lidei diariamente foi o SAMS.

Para validar estas comparticipações de subsistemas, deve ser impressa uma cópia da receita (no caso das informatizadas com leitura manual e das manuais) e do cartão identificativo de membro do subsistema. Mensalmente são enviadas estas cópias para a entidade responsável que depois de avaliar cada uma das situações reembolsa a farmácia com o dinheiro que falta.

O Sifarma 2000 é uma vantajosa ferramenta no momento de identificar os planos, percentagens e medicamentos sujeitos a comparticipação visto que este campo de atividade da farmácia comunitária é sujeito a frequentes alterações e o Sifarma encontra-se sempre atualizado das mesmas, minimizando os erros.

## 8. Automedicação

A automedicação consiste em instituir uma terapêutica farmacológica por iniciativa do doente (8). Esta prática é bastante comum e o farmacêutico tem um papel fundamental para promover a utilização racional do medicamento, e pode detetar situações potencialmente prejudiciais para o utente.

## **8.1. Aconselhamento e Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Sempre que o utente se dirige ao farmacêutico e solicita um medicamento o farmacêutico deve tentar recolher a informação necessária para compreender se se trata da opção terapêutica mais adequada, se seria realmente adequado instaurar medidas farmacológicas, se pode proceder à dispensa, se existem contraindicações ou possíveis interações com terapêuticas já implementadas ou se os sintomas manifestados carecem de cuidados médicos. Todas as perguntas devem ser feitas no sentido de oferecer a melhor solução para a saúde do utente.

Se por um lado a automedicação é positiva por permitir tratar rapidamente as afeções menores que não carecem de cuidados médicos, existe o lado negativo em que há consequências mais graves por ocultação de sintomas que exigem cuidados especializados ou despoletam reações adversas.

Para desempenhar o aconselhamento da melhor forma possível, a farmácia Diamantino facultou-me protocolos de dispensa para as afeções mais comuns e passíveis de automedicação. Com o estudo destes documentos tornei-me mais capaz de abordar o utente, sugerir medidas não farmacológicas complementares e de promoção de saúde e fornecer ao utente todas as informações necessárias para que tivesse conhecimento da forma mais adequada de instituir a medicação.

Para um aconselhamento mais completo e adequado foram diversas as situações em que encaminhei os utentes para outros serviços disponibilizados na farmácia, e noutras situações recomendei que voltassem à farmácia para dar *feedback* do seu estado de saúde e para avaliar a eficácia da terapêutica.

## **9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

Um dos trabalhos que desenvolvi ao longo de todo o meu estágio foi procurar conhecer todos os produtos existentes na farmácia para poder fazer um aconselhamento de qualidade. São diversas as áreas abrangidas na farmácia Diamantino e abordarei nos próximos pontos os produtos disponíveis em cada secção.

## 9.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Como já referi anteriormente, os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene que o utente pode adquirir na farmácia são regulados pelo INFARMED. Com o objetivo de fazer um aconselhamento rigoroso, o farmacêutico deve sempre avaliar o motivo pelo qual o utente procura ajuda e estar alerta para as situações em que deve ser feito o encaminhamento ao dermatologista ou outro especialista.

De um modo geral, as marcas de cosméticos que a farmácia Diamantino dispõe têm gamas direcionadas para peles atópicas, gamas de limpeza e hidratação da pele, de anti envelhecimento, para peles sensíveis e com vermelhidões, para peles oleosas/acneicas, e gamas de proteção solar.

Já as marcas de tratamentos capilares têm gamas anti queda, gamas para cabelos danificados, produtos fortificantes, para couro cabeludo sensível, para couro cabeludo oleoso entre outras.

Assim, é de extrema importante saber determinar o tipo de pele e reconhecer o problema do utente e por vezes é relevante fazer o encaminhamento para o serviço de dermofarmácia para um aconselhamento mais rigoroso, suportado pelos instrumentos utilizados no serviço (exemplo do sebómetro).

Algumas das marcas disponíveis são Uriage®, Rene Furterer®, Phyto®, Bioderma®, Ducray®, Caudalie® e Lierac®. A disposição nos lineares depende da época do ano e de algumas campanhas promocionais em vigor.

## 9.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Existem variados produtos dietéticos para alimentação especial na farmácia. A maioria deles procura dar um suporte nutricional adequado aos doentes. Geralmente são procurados por doentes oncológicos com perdas de peso, população geriátrica com dificuldades na mastigação de alimentos, doentes com disfagia, diabéticos, doentes em risco de desnutrição, ostomizados (principalmente gastro e ileostomizados) doentes com úlceras de difícil/demorada cicatrização ou pessoas que vão fazer a preparação para uma colonoscopia.

Sendo assim, os produtos mais comuns são os espessantes, as gelatinas, papas multivitamínicas, preparações multivitamínicas líquidas hiperproteicas, hipercalóricas entre outros. Estes produtos são de alimentação entérica mas alguns deles podem ser adaptados a alimentação parentérica. Pode haver um Programa de Apoio Especial (PAE) nestes produtos que faz com que estes sejam comparticipados em complementaridade (ou não) com o SNS.

As marcas mais vendidas são Fortimel®, Resource® e Meritene®.

O aconselhamento é mais uma vez de elevada importância pois estes produtos não são inócuos. Podem existir contra-indicações (por exemplo um doente com insuficiência renal não deve

recorrer aos suplementos com elevadas quantidades de proteína) e deve sempre fomentar-se que estes produtos não devem substituir a alimentação tradicional sempre que o doente ainda esteja apto a fazê-la.

### **9.3. Produtos Dietéticos Infantis**

O mercado disponibiliza uma grande variedade de produtos dietéticos direcionados para a população pediátrica. Existem disponíveis farinhas para preparação de papas, leites em pó e boiões com refeições pré-preparadas.

Antes de se proceder à venda de leite em pó deve promover-se o aleitamento materno e esclarecer dúvidas que possam existir. Contudo, quando esta opção não é escolhida ou não é viável existem os leites adaptados que vão de encontro às necessidades do bebé. Existem leites adequados desde o nascimento, leites de transição, leites de crescimento e fórmulas especiais destinados a corrigir alguns problemas detetados (cólicas, regurgitamento, obstipação). O farmacêutico pode ajudar a identificar estes problemas e aconselhar o leite mais adequado.

Além disso, pode ainda aconselhar quanto à forma de preparação (indicações sobre a esterilização, proporções de leite e água, indicação de utilização da colher de medida e condições de armazenamento do leite).

As papas infantis e os boiões também estão adequadas à idade e o farmacêutico pode fazer o aconselhamento personalizado.

Algumas das marcas disponíveis na farmácia Diamantino são NAN®, Nutribén® e Aptamil®.

### **9.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais**

A fitoterapia aproveita as propriedades terapêuticas naturais das plantas, seus derivados e preparados a partir das mesmas (9). Na farmácia existem alguns produtos que satisfazem a procura dos utentes, nomeadamente folhas de sene e algumas infusões para tratar problemas relacionados com o sono.

Quanto aos suplementos nutricionais destinam-se a suplementar o regime nutricional permitindo um aporte maior de determinadas substâncias ou nutrientes.

Neste campo o farmacêutico deve ter em conta as patologias e medicação concomitantes que possam existir para avaliar a possibilidade de utilização segura destes produtos. Todavia, deve também alertar durante a dispensa que muitas vezes estes são produtos naturais mas isso não implica que sejam inócuos.

## 9.5. Medicamentos de Uso Veterinário

Na Farmácia Diamantino os medicamentos de uso veterinário são solicitados pontualmente. Durante o meu estágio compreendi que os produtos mais procurados era desparasitantes externos para cães e gatos, e vacinas para coelhos (contra a mixomatose - Mixohipra® e contra a febre hemorrágica - Cylap®).

Ainda que os produtos mais procurados fossem desparasitantes externos é importante recomendar também a desparasitação interna e as medidas de higiene adequadas.

Tive ainda oportunidade de dispensar com indicação do veterinário medicamentos de uso humano (alopurinol e famotidina) para cães distintos.

Enfatizo ainda que a farmácia Diamantino tem uma parceria com o “Espaço animal”, um serviço que permite um apoio técnico permanente (24h) de médicos veterinários e usufruem também de algumas formações neste âmbito.

## 9.6. Dispositivos Médicos

Como referi no ponto 4., o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho serve de suporte legislativo a tudo o que diz respeito aos dispositivos médicos. Visto que os dispositivos médicos interagem com o corpo humano de diferentes formas conforme a sua função, existe uma classificação que os agrupa de acordo com os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo, a invasibilidade no corpo humano, duração do contacto do dispositivo com o corpo humano entre outras características.

Reunidos todos estes fatores resultam quatro categorias (I, IIa, IIb e III) sendo o risco associado crescente.

Na farmácia Diamantino existem dispositivos de todas as classes, desde sacos para ostomizados, meias de compressão, pessários vaginais, canetas de insulina e dispositivos utilizados na contraceção de longo prazo.

Durante o estágio tive oportunidade de dispensar canadianas, material de penso nomeadamente gazes, Salvigol Spray®, NasoDrill® e dispositivos médicos inalatórios. Em todos eles tive oportunidade de explicar alguns aspetos do funcionamento, mas principalmente os dispositivos inalatórios foram aqueles em que investi mais tempo de explicação, pois os utentes manifestavam muitas dúvidas na utilização.

## 10. Preparação de Medicamentos

Não raras vezes é preciso utilizar medicamentos que não são especialidades farmacêuticas, ou porque a forma de administração não é adequada, ou porque a dosagem disponível não é adequado ao doente, por exemplo nos casos pediátricos e nas preparações de utilização tópica.

Nestes casos pode ser preparado um medicamento manipulado que vá de encontro às necessidades do utente, o que se revela uma vantagem na personalização da terapêutica.

O medicamento manipulado é definido como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico (19).

Sempre que existe uma prescrição médica de um manipulado na receita deve constar um dos termos “Manipulado” ou “FSA” (faça segundo a arte) (21).

É obrigação do farmacêutico avaliar e interpretar a prescrição médica de modo a certificar-se de que a prescrição está adequada ao perfil fisiopatológico específico de cada doente, de que não existem interações entre os componentes do manipulado, interações com medicação concomitante, nem contra-indicações às matérias-primas utilizadas (8).

Para que exista garantia de qualidade quanto ao medicamento fornecido é imperativo estabelecer os procedimentos a seguir. Para a preparação do medicamento estes devem ser seguidos com o maior rigor possível e registados de modo a que a reconstituição do momento de preparação possa ser feito. Após o procedimento de manufatura são realizados os ensaios de verificação de qualidade e registados os resultados.

As matérias-primas utilizadas são sempre acompanhadas do boletim de análise e da ficha do produto que garante a conformidade com as exigências mencionadas nas monografias da farmacopeia mais recente (Farmacopeia Portuguesa VIII ou Farmacopeia Europeia). Na farmácia onde realizei o meu estágio, todos os registos (ficha de preparação, boletins de análise e ficha de segurança) ficam guardado na *drive* da farmácia, mas também em suporte físico arquivado num *dossier*.

A rotulagem também é responsabilidade do farmacêutico e tem os seguintes itens:

- Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado (na farmácia Diamantino atribui-se o número de manipulados feito nesse ano civil. Ex.: Lote do segundo manipulado feito em 2019: Lote: 2\_2019);
- Prazo de utilização do medicamento preparado;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento;
- Via de administração;
- Posologia (se indicada);
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico.

Aliando a informação prestada no atendimento e a informação que consta no rótulo do

medicamento o utente deve ter a informação indispensável para o uso correto e racional do medicamento.

O cálculo do preço do medicamento é feito tendo em conta os honorários, as quantidades de matérias primas utilizadas, o seu custo (sem IVA), a quantidade e custo dos recipientes para embalagem e os devidos fatores multiplicativos a utilizar, não esquecendo o IVA a 6% (20).

Como aprovado pelo Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro, existe uma lista de medicamentos manipulados que são comparticipados a 30%. Para que possam usufruir desta comparticipação o manipulado deve ser prescrito mediante indicação na receita da substância ou substâncias ativas, respetiva concentração, excipiente ou excipientes aprovados e forma farmacêutica (21).

A preparação de medicamentos manipulados ocorre com alguma frequência na Farmácia Diamantino pois os pedidos ou receitas que chegam à Farmácia Pedroso e Farmácia Holon Covilhã são encaminhados para esta farmácia. Por este motivo tive a oportunidade de preparar uma suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/V), um creme para o tratamento da rosácea, álcool a 60% (m/V) saturado em ácido bórico, vaselina salicilada 1% e suspensão oral de omeprazol 2 mg/mL sob supervisão.

No âmbito da preparação de medicamentos manipulados o desafio que me foi proposto foi organizar todas as fichas de segurança das matérias-primas presentes na farmácia.

Além dos manipulados também podem ser feitas as preparações extemporâneas. Muitas vezes são antibióticos, que são comercializados sob a forma de pó para preparação de suspensão oral. O motivo para que a indústria farmacêutica proceda desta forma geralmente é para prolongar a estabilidade e consequentemente a validade do medicamento. O medicamento só é preparado (adicionando a quantidade de água purificada necessária indicada pelo fabricante) quando o utente vem aviar a sua medicação. Com estes medicamentos devem ser dadas as indicações específicas de utilização.

## 11. Serviços Adicionais Prestados pela Farmácia

Como já referi anteriormente, a farmácia atualmente não é um mero local de dispensa de medicamentos, e fornece à população uma grande diversidade de serviços que complementam as terapêuticas que os doentes têm instituídas, mas também promovem o bem estar de quem os procura. Seja a monitorização dos parâmetros bioquímicos, o personalizado aconselhamento de produtos cosméticos, seja o acompanhamento dos utentes com patologias e terapias crónicas, todas as ações desempenhadas na farmácia através da prestação de serviços são uma mais valia na promoção da qualidade de vida.

Os seguintes pontos são dedicados à explicação dos serviços prestados.

## **11.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos, Fisiológicos e Físicos**

A Farmácia Diamantino tem ao dispor os meios necessários para determinação rigorosa de parâmetros bioquímicos. A realização dos testes permite ajudar a compreender se a terapêutica instituída está a ser eficaz, monitorização da mesma, e ajuda na deteção precoce de patologias.

### **11.1.1. Pressão Arterial**

Este é sem dúvida o parâmetro que os utentes da farmácia Diamantino mais monitorizam, sejam hipertensos ou não. A realização da medição é gratuita, apenas se deve cumprir um repouso de pelo menos cinco minutos antes da medição. A medição é feita num tensiómetro digital que apresenta os valores da pressão sistólica e diastólica assim como os valores de frequência cardíaca.

Os valores de referência indicam um valor de pressão sistólica inferior a 120mmHg e pressão diastólica inferior a 80mmHg como sendo a pressão arterial ideal (22). Ao fazer a medição ponderamos sempre a necessidade de uma repetição da medição, e adequamos o aconselhamento ao resultado obtido. Algumas das medidas indicadas podem incluir medidas não farmacológicas, regresso à farmácia ou encaminhamento à consulta médica.

Grande parte das vezes os valores estavam acima dos valores de referência e não raras vezes detetavam-se situações de não adesão à terapêutica anti-hipertensiva tendo eu o papel de reforçar a importância e promover a adesão, explicando os benefícios da mesma.

### **11.1.2. Glicémia, Perfil Lipídico, Ácido Úrico e Hemoglobina**

A medição da glicémia é também muito solicitada pelos utentes, assim como a medição do colesterol total. Tanto a medição da glicémia, perfil lipídico, ácido úrico, e hemoglobina são feitas no aparelho *Callegari CR3000®* utilizando cuvetes, enzimas e capilares adequados e específicos de cada teste.

O perfil lipídico inclui a medição do colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos e o cálculo automático pelo aparelho do colesterol LDL.

Foram muitas as oportunidades de realização dos testes supracitados. Adicionalmente ao aconselhamento devido, registava também os valores determinados na ficha de acompanhamento do doente no programa Sifarma 2000 e num cartão de registo que oferecia ao utente para que se pudesse acompanhar a evolução dos parâmetros.

### **11.1.3. Determinação de Parâmetros Físicos - Medição da Estatura e Peso**

Na farmácia está disponível um equipamento (Keito®) que permite fazer a medição da altura e do peso em simultâneo. Se o utente indicar o sexo e a idade este calcula também a percentagem de massa gorda. No final da utilização o *ticket* apresenta os resultados: peso, altura, percentagem de massa gorda, IMC e os valores de referência para os dois últimos parâmetros.

## **11.2. Outros Serviços**

### **11.2.1. Serviço de Nutrição**

É função do farmacêutico estar atento aos utentes com que lida diariamente e saber encaminha-los, sempre que adequado, para a consulta de nutrição. Este é dos serviços prestados onde se verifica uma grande afluência, pois adequa-se a todas as pessoas. A nutricionista integrada no grupo Holon presta os seus serviços na farmácia duas vezes por semana.

Numa primeira consulta são avaliados os hábitos de vida e também os hábitos alimentares, bem como quais são os objetivos do indivíduo. É avaliado o peso da pessoa e é sugerido um plano alimentar adaptado às suas necessidades. De seguida, nas consultas sucessivas, cuja periodicidade é variável mediante a fase da intervenção, é determinado novamente o peso e faz-se um acompanhamento do utente, ajustando o plano alimentar e tendo sempre em conta os objetivos pessoais.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar o percurso de um utente neste serviço, desde a sua primeira consulta.

### **11.2.2. Serviço de Podologia**

Este serviço também é muito procurado por pessoas de quase todas as faixas etárias, pois trata condições que abrangem todas as idades, sejam os problemas as onicocriptoses, heloses, onicomioses entre outros. A podologista do grupo holon desloca-se à farmácia dois dias da semana quinzenalmente. Numa primeira consulta é feita uma anamnese e nas consultas sucessivas são tratados os problemas que vão surgindo ou continuação dos problemas que surgiram logo na primeira consulta.

Durante o estágio tive oportunidade de acompanhar um dia de consultas, fazer encaminhamento e marcação de consultas para este serviço.

### **11.2.3. Serviço de Dermofarmácia**

Este serviço é um dos mais recentes na farmácia Diamantino, ocorre mensalmente e conta com uma farmacêutica do grupo Holon cuja formação é direcionada para o ramo da dermofarmácia. Neste serviço o foco da avaliação é o problema que a pessoa refere, que pode ser muito variável, desde determinação do tipo de pele, estados de pele, avaliação do couro cabeludo e mediante os resultados obtidos é feito um aconselhamento personalizado (23).

Também no ramo da dermofarmácia, conselheiras das marcas de cosméticos, nomeadamente a Caudalíe®, deslocam-se à farmácia fazendo um tratamento facial aos utentes com os produtos da marca e no final são aconselhados sobre quais os produtos mais adequados para o seu tipo de pele. Assim promove-se a fidelização dos clientes e aumentam-se as vendas dos produtos cosméticos. Tive a oportunidade de acompanhar um dia em que a conselheira esteve na farmácia, o que se revelou muito útil na minha aprendizagem de aconselhamento de cosméticos.

### **11.2.4. Serviço do Pé Diabético**

A prestação deste serviço é uma mais valia para a comunidade pois permite travar o progresso de complicações graves da diabetes. A consulta é feita por uma enfermeira do grupo Holon e é avaliado o IPTB, o grau de risco do doente (o que ajuda a determinar a periodicidade com a qual a consulta deve ser feita), realiza-se o corte de unhas e hidrata-se a pele, faz-se o aconselhamento sobre a higienização, o calçado e o uso de meias adequadas e promove-se o autocontrolo da doença. Estas consultas são feitas mensalmente e durante o estágio tive oportunidade de acompanhar um dia deste serviço (24).

Um dos desafios que me foi proposto e tive a oportunidade de concretizar foi a elaboração de um protocolo de encaminhamento para a consulta de pé diabético (Anexo 2).

### **11.2.5. Consulta Farmacêutica**

São numerosos os casos que necessitam de um acompanhamento personalizado da parte do farmacêutico para controlar os seus problemas de saúde.

Na farmácia Diamantino a intervenção farmacêutica ocorre sempre que o doente solicite o serviço ou que o farmacêutico se aperceba de um caso que fosse favorecer com a consulta e o proponha. Este tipo de intervenções são inovadoras e permitem ao farmacêutico desempenhar um papel de atuação diferenciador.

Este serviço destina-se a pessoas com problemas de saúde (sejam ou não crónicos), pessoas polimedicadas ou que têm dúvidas em relação aos medicamentos que tomam (25).

A consulta prestada pode ser considerada de nível I ou II mediante a intervenção que tem que ser feita. O nível II está reservado a doentes com doenças descompensadas, que sejam polimedicados e que apresentem dificuldades na gestão da terapêutica.

O nível I (maior complexidade) adequa-se a doentes com idade superior a 65 anos com os problemas semelhantes aos enunciados para o nível II mas que têm alterações frequentes da terapêutica, que são acompanhados por médicos de várias especialidades em simultâneo.

Estas consultas também podem ser feitas no âmbito do seguimento farmacoterapêutico promovido por entidades externas à farmácia. É esse o caso do programa de acompanhamento ao doente com insuficiência cardíaca em terapêutica com Entresto®, promovido pela Novartis. O utente a realizar esta terapêutica é convidado a participar no programa e quando aceita faz um seguimento com uma periodicidade variável. Nesse seguimento monitoriza-se a pressão arterial, aplica-se um questionário pré-definido e onde constam a algumas perguntas direcionadas para a deteção de reações adversas. Se estas foram descritas pelo utente são depois reportadas no portal da Novartis.

Com estas consultas consegue-se fazer o acompanhamento farmacoterapêutico e resolver os problemas detetados a um ritmo confortável para o doente. Estas consultas podem ainda ser direcionadas para os utentes com hábitos tabágicos que demonstrem interesse em deixar de fumar, ou utentes que manifestem algumas preocupações quanto aos cuidados de saúde que devem ter numa viagem.

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a algumas consultas farmacêuticas.

### **11.2.6. Serviço de Preparação Individualizada da Medicação**

Este serviço destina-se a utentes que tenham dificuldade em fazer a gestão da sua medicação, ou porque esta sofre alterações com frequência, ou devido a polimedicação de complexo entendimento por parte do utente ou dos seus cuidadores, ou até outros motivos que dificultem a adesão à terapêutica.

O objetivo é promover a adesão à terapêutica maximizando os benefícios para o utente.

Os utentes que recorrem a este serviço decidem a periodicidade com que vão buscar as *pillbox* à farmácia (pode ser semanal, quinzenal ou mensalmente). Na farmácia existe um saco (identificado com “propriedade de:”) com a medicação do utente, bem como uma ficha que indica os estados patológicos, RAMs prévias e alergias conhecidas, características do medicamento tomado (cor, forma, dosagem e forma farmacêutica), o nome do médico prescriptor, a posologia, algumas informações relevantes na terapêutica e um registo de todos os lotes dispensados, bem como a data de preparação dos mesmos. Na farmácia é o farmacêutico que faz a preparação, sendo que coloca apenas as formas farmacêuticas sólidas orais (cápsulas e comprimidos que são estáveis durante o intervalo de tempo entre a preparação e toma) nos alvéolos da *pillbox*.

Durante o estágio tive a oportunidade de preparar várias *pillbox* (Anexo 3) sob supervisão após ter compreendido e acompanhado todos os procedimentos envolvidos neste serviço.

### **11.2.7. Administração de Injetáveis e Vacinas**

A administração de injetáveis e vacinas pode ser feita na farmácia pelo farmacêutico habilitado com uma formação específica (com reconhecimento pela ordem dos farmacêuticos). Segundo a Deliberação n.º 139/CD/2010, 21 de Outubro de 2010, devem ser reunidas algumas condições para garantir um suporte eficaz durante a administração. A título exemplificativo, o gabinete onde ocorre a administração deve estar apetrechado com uma marquesa ou cadeira reclinável até à posição horizontal, assim como uma estrutura adequada à arrumação do material a utilizar no processo de vacinação (26).

Na farmácia Diamantino é a farmacêutica adjunta que desempenha esta função caso se despolette uma reação adversa durante a administração têm acesso a material para tratamento urgente de uma reação anafilática.

Para que seja administrado o injetável há que recolher informações como o lote do medicamento a administrar, e têm que haver uma receita que demonstre a prescrição do medicamento em questão.

As vacinas que podem ser administradas são aquelas que não se encontram no Plano Nacional de Vacinação.

### **11.2.8. Rastreios e Educação para a Saúde**

A proximidade da farmácia à comunidade é um fator muito vantajoso na promoção da educação para a saúde. O aconselhamento pode ser uma via de entrega de informação que favoreça a educação para a saúde, mas podem ser desenvolvidos diversos projetos que fomentem a literacia em saúde.

Posto isto, a farmácia aproveita a posição privilegiada de contacto com a população que serve e durante o meu estágio promoveu duas atividades diferentes: uma dentro da farmácia e outra fora da farmácia.

A atividade fora da farmácia tem o nome “Mais cor, mais saúde” e teve como ponto de ação a escola primária mais próxima das instalações da farmácia. O projeto incluiu uma fase de ensinamento sobre a alimentação e a forma de incluir os legumes no dia a dia, e o quão bom podia ser experimentar novos alimentos que fossem legumes. Depois desta fase as crianças foram registando ao longo das semanas os legumes que foram provando de novo, bem como aqueles que comiam diariamente para que no final se avaliar a progressão mesmo a nível físico, pois todas as crianças foram pesadas e medidas inicialmente.

A atividade dentro da farmácia intitulou-se “Dormir melhor”. Neste âmbito, durante três dias, os utentes que se dirigiam à farmácia foram convidados a responder a um questionário sobre a qualidade do sono e mediante as respostas fez-se um aconselhamento personalizado. Na maioria dos inquiridos foram apresentadas as medidas da higiene do sono.

Estas atividades não são isoladas no tempo, têm um seguimento por parte do farmacêutico que vai fazer avaliações periódicas.

## 12. Contabilidade e Gestão

### 12.1. Processamento e Faturação do Receituário

Ainda que os utentes paguem parte dos medicamentos, a grande fatia das receitas da farmácia vêm das comparticipações. Para que a farmácia possa receber o reembolso de todas as comparticipações que foram feitas ao longo do mês deve conferir todas as receitas que foram aviadas na farmácia para garantir que não há erros e não vai ter problemas no reembolso.

A conferência (interna) de receitas ocorre diariamente para que haja tempo de corrigir os erros que possam acontecer e podem-se ir organizando por organismos e lotes as receitas já conferidas. A atribuição do número e lote da receita é feito pelo sistema informático que as agrupa em lotes de 30.

Para além da verificação dos itens enunciados no ponto 7.1., o farmacêutico deve datar, carimbar e rubricar o verso da receita. Esta verificação só ocorre nas receitas manuais e materializadas pois não há nenhum documento relativo às receitas desmaterializadas que fique guardado na farmácia.

Na farmácia Diamantino, geralmente no primeiro dia do mês seguinte faz-se a faturação dos lotes fechados. Os lotes de receitas fecham às 23h59 do último dia do mês, sendo que no minuto seguinte se inicia uma nova contagem, independentemente do último lote estar completo ou não. São impressos, através do separador da faturação do sistema informático, vários documentos entre eles o Verbete de Identificação de Lote, a Relação Resumo de Lotes.

O verbete resume algumas informações daquele lote, incluindo o número de receitas que o constituem, o número de embalagens (etiquetas) que vão ser comparticipadas em cada receita, qual o PVP, o valor correspondente ao utente e o valor que vai ser comparticipado. Agrupa-se este documento às receitas que dizem respeito a esse lote, rubrica-se e carimba-se, procedendo da mesma maneira para todos os lotes de todos os organismos.

As receitas que dizem respeito ao SNS e aos seus subsistemas públicos são enviadas através dos CTT numa caixa que identifica a farmácia para o CCF (centro de conferência de faturas). Deve ser enviada toda a documentação exigida legalmente pela Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho, para o CCF. Sendo assim, para além do verbete e das receitas são envidas:

- Informação relativa às prescrições desmaterializadas (Relações Resumo de Lotes; Guia de Proveitos);
- Fatura eletrónica mensal, que descreve o valor da comparticipação do estado independentemente do suporte da receita (também enviadas via eletrónica);
- Notas de débito ou crédito em caso de retificação de não conformidades detetadas nas faturas emitidas anteriormente.

Todos os organismos que não são responsabilidade do SNS são enviados para a ANF que faz depois o devido encaminhamento às entidades responsáveis. A mesma via é utilizada para depois se receber o valor das participações.

## 13. Outras Atividades

Durante o estágio tive oportunidade de observar a dinâmica da equipa e compreendi que algumas tarefas estão ao especificamente ao encargo de um ou mais colaboradores. Isso acontecia no âmbito da gestão de campanhas (criação, implementação, regularização), ações de marketing, gestão da marcação dos serviços, tarefas relacionadas com a gestão de *stocks*, entre outras.

Na farmácia Diamantino trabalha-se a área do marketing com o objetivo de rentabilizar e fazer um melhor aproveitamento dos produtos que se têm de acordo com o público-alvo e a época do ano. Durante o estágio ajudei na implementação de campanhas, quer ajustando a disposição dos produtos expostos, quer já na componente da regularização e verificação dos talões de desconto. Esta era uma área por mim desconhecida até então, mas que compreendi o seu valor na rotina da farmácia.

Neste âmbito tive oportunidade de realizar o desafio que me foi proposto. Com o auxílio do sistema informático fiz um levantamento dos produtos mais rentáveis dentro de algumas gamas com mais saída na farmácia para as afeções menores.

Enquanto membro integrante da equipa, tive também a oportunidade presenciar algumas formações como “1º Seminário de Oncologia do Fundão: Cancro colo-retal: Conhecer para prevenir” e “Workshop de Estomaterapia” (Anexo 4 e 5), e de desenvolver uma apresentação/formação sobre dispositivo médicos inalatórios e apresenta-la aos membros da equipa, contribuindo também para a formação daqueles que contribuíram para a minha formação.

## 14. Considerações finais

Este estágio permitiu-me consolidar a minha conceção da farmácia comunitária. É um espaço de saúde não apenas focado no doente, não apenas na sua saúde física e psicológica mas sim uma visão holística da pessoa que entra na farmácia. A componente humana é notória em cada atendimento que é feito e os utentes estabelecem de facto uma relação de confiança com quem os atende.

Esta farmácia sabe tirar proveito do lugar privilegiado de contacto com a comunidade e promove o seu bem estar com as várias medidas que implementa, não se limitando a dispensar

medicamentos.

Com a ajuda da equipa pude evoluir enquanto futura farmacêutica e aprender todos os dias como desenvolver mais as minhas faculdades científicas, de comunicação e procurar entender quem estava do outro lado do balcão. Esta equipa dedicou parte do seu atarefado tempo a integrar-me na equipa e a inculcar-me princípios que me tornam melhor farmacêutica, e tenho muito a agradecer por isso.

Estes meses demonstraram-me o desafiante mundo da farmácia comunitária que pretendo continuar a explorar e prestar serviço de qualidade à população.

## 15. Bibliografia

1. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.
2. INFARMED I.P. - Apresentação, [internet] <http://www.INFARMED.pt/web/infarmed/apresentacao> consultado a 2/3/2019
3. Diário da República Eletrónico, Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro.
4. Diário da República Eletrónico, Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho.
5. Diário da República Eletrónico, Decreto-Lei n.º 7/2012, de 17 de janeiro.
6. Farmácias Holon - Serviços Holon, [internet] <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon> consultado a 31/01/2019
7. Farmácias Holon - Missão, [internet] <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/missao> consultado a 31/01/2019
8. Santos HJ, Cunha IN da, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 2009
9. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.
10. Chen, L, Zeng, WM, Cai, YD, Feng, KY, & Chou, KC (2012). Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification of Drugs by Integrating Chemical-Chemical Interactions and Similarities. PLoS ONE, 7(4), e35254. doi:10.1371/journal.pone.0035254
11. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de Outubro.
12. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho.
13. INFARMED I.P. - Cosméticos, Regulamento (CE) n.º 1223/2009, de 30 de novembro
14. Diário da República Eletrónico, Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho
15. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho

16. Farmacovigilância - Perguntas frequentes, [internet] <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> consultado a 30/03/2019
17. VALORMED - Quem somos [internet] <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> consultado a 24/02/2019
18. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho.
19. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.
20. Diário da República Eletrónico, Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho.
21. INFARMED I.P. - Legislação Farmacêutica Compilada, Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro.
22. Material de apoio científico disponibilizado pela Farmácia Diamantino.
23. Farmácias Holon - Serviço de Dermofarmácia [internet] <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#servico-de-dermofarmacia-holon> consultado a 21/02/2019
24. Farmácias Holon - Serviço do Pé Diabético [internet] <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#servico-do-pe-diabetico-holon> consultado a 21/02/2019
25. Farmácias Holon - Consulta Farmacêutica [internet] <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#consulta-farmaceutica-holon> consultado a 8/04/2019
26. INFARMED I.P. - Administração de vacinas, Deliberação n.º 139/CD/2010, 21 de Outubro de 2010



## Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

### 1. Introdução

São numerosas as áreas em que o farmacêutico desempenha o seu papel enquanto profissional de saúde. A farmácia hospitalar é uma dessas áreas, em que o serviço é prestado num organismo hospitalar e inclui *“todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde”* (1,2).

Cada farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de fazer a gestão do medicamento e dos produtos de saúde no âmbito hospitalar e de implementar e monitorizar as políticas que dizem respeito ao medicamento (que estão definidas tanto pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos como pela Comissão de Farmácia e Terapêutica).

Os serviços farmacêuticos, ainda que estejam sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração são organismos com autonomia técnica e cuja direção é obrigatoriamente da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar.

É da competência deste serviço assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes e que esta seja de qualidade, eficaz e segura. O farmacêutico hospitalar tem como funções:

- ✓ Selecionar e adquirir medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos;
- ✓ O aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos;
- ✓ Produzir os medicamentos;
- ✓ Analisar as matérias primas e produtos acabados;
- ✓ Participar em Comissões Técnicas (Farmácia e Terapêutica, Infecção Hospitalar, Higiene e outras);
- ✓ Desenvolver trabalho na área da Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos;
- ✓ Colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos e desenvolver ações de formação;
- ✓ Participação nos Ensaio Clínicos.

É o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 que serve de regulamento geral da farmácia hospitalar e existe o Manual de Boas Práticas da Farmácia Hospitalar que orienta os

profissionais para uma boa conduta, uniformização de processos, aumento da eficiência e promove a excelência na prática profissional (3).

O estágio que realizei entre 8 de abril e 31 de maio de 2019 nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins (integrado na Unidade Local de Saúde da Guarda) concedeu-me a oportunidade de compreender melhor a realidade desta área de atuação do farmacêutico.

### **1.1. Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E**

A Unidade Local de Saúde da Guarda é uma Entidade Pública Empresarial que foi criada em 2008, e presta Cuidados de Saúde Primários, Cuidados de Saúde Hospitalares e Cuidados Continuados Integrados. Deste modo, esta ULS engloba dois hospitais e treze centros de saúde (Guarda, Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Manteigas, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa) servindo a população do distrito da Guarda, cerca de 160 000 habitantes (4).

É no Hospital Sousa Martins que se encontram as instalações dos Serviços Farmacêuticos, bem como dos serviços de urgência, consultas externas e internamento em especialidades como a cardiologia, pneumologia, ortopedia, neonatologia, obstetrícia, ginecologia, psiquiatria, pediatria, entre outras (4).

### **1.2. Caracterização dos Serviços Farmacêuticos da ULSG**

As instalações dos serviços farmacêuticos da Guarda cumprem os requisitos mencionados no Manual de Boas Práticas no que diz respeito à localização. Situam-se no piso -1, onde o acesso através do interior e do exterior está facilitado. Todas as áreas de implantação estão neste piso e o gabinete destinado ao atendimento em ambulatório está próximo do corredor onde circulam os utentes. Além disso os sistemas de circulação vertical estão próximos, nomeadamente os elevadores.

O horário de funcionamento para atendimento ao público é das 9h00 às 20h00. Após este horário e até às 24h está destacado um farmacêutico, em presença física, para assegurar os serviços essenciais da farmácia. A partir dessa hora o farmacêutico fica de prevenção, ou seja, não está presente fisicamente mas está contactável telefonicamente durante a noite e até as 9h do dia seguinte. Nos feriados e fins de semana existe também um farmacêutico de presença física, entre as 9h00 e as 20h00, permanecendo das 20h às 9h do dia seguinte de prevenção.

Quanto à caracterização do espaço, os SF usufruem de ótimas e recentes instalações, e enumeram-se as seguintes divisões: vestiários, gabinete administrativo, gabinete do diretor do serviço, arquivo, secretariado, laboratório (área da farmacotecnia), sala de pausa, *openspace* (sala de trabalho dos farmacêuticos), sala de distribuição, gabinete de ambulatório, sala dos estagiários (que serve também para acolher formações à equipa), sala de citotóxicos, sala de

sujeitos e desinfecção de material, sala de reembalagem e armazém que contempla três divisões: farmácia central, armazém de soluções de grande volume e armazém de desinfetantes e inflamáveis.

## 2. Organização e Gestão dos Serviços

### Farmacêuticos

#### 2.1. Aprovisionamento

O aprovisionamento é uma tarefa da responsabilidade do farmacêutico. A este cabe-lhe seleccionar os medicamentos a adquirir, mas também faz a gestão do *stock*, gestão de validades, elabora as previsões de consumo e faz a receção dos medicamentos que contêm substâncias psicotrópicas, estupefacientes e benzodiazepinas. Para além do que já foi mencionado faz também o controlo das condições de armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos (2).

O trabalho realizado neste âmbito tem impacto direto na qualidade dos cuidados prestados aos doentes porque é neste ramo que se garante que os medicamentos estão em quantidades suficientes no momento certo e com preços suportáveis pelo hospital.

Para evitar grandes empates de capital e não comprometer o tratamento é muito importante definir o ponto de encomenda. O ponto de encomenda é o *stock* mínimo que é atingido antes de ser recomendado efetuar a encomenda. A determinação do *stock* mínimo tem em conta a quantidade que costuma ser suficiente para garantir as necessidades do hospital até à receção do pedido seguinte, tendo por referência os consumos habituais.

Quando o ponto de encomenda é atingido o sistema “Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia” (GHAF) emite automaticamente uma sugestão de encomenda que deve ser validada pelo farmacêutico. O farmacêutico também pode gerar um pedido de encomenda, autonomamente, sem a sugestão do sistema. A verificação para autorizar os pedidos de encomenda ocorre diariamente e após ser feita o pedido é enviado para os serviços de aprovisionamento que tratarão de emitir a nota de encomenda. Assim que esta é emitida ocorre a validação por parte do farmacêutico e a encomenda é efetivada quando os serviços administrativos emitem a ordem de compra para o laboratório. Relativamente aos pagamentos, são feitos mediante as regras estabelecidas pela Lei n.º 8/2012, de 21 de fevereiro e o farmacêutico não intervém no processo.

No HSM os *stocks* são geridos tendo em conta várias ferramentas de gestão:

- Análise ABC - Este método rege-se pela lei de Pareto, em que “cerca de 20% dos produtos utilizados consomem 80% do orçamento”. Assim agrupam-se os medicamentos

e produtos em três classes aos medicamentos mediante o custo e a rotatividade/movimento, o que acaba por influenciar a programação da periodicidade das compras.

- Análise XYZ - Esta ferramenta não tem em conta o custo mas sim a facilidade de substituição por equivalentes terapêuticos. Assim a classe X engloba os medicamentos cuja facilidade de substituição é maior, na classe Y os medicamentos são substituíveis mas a qualidade pode ficar comprometida, e a classe Z contempla os medicamentos insubstituíveis.
- *Just in time* - nesta forma de gerir o *stock* procura-se a minimização de empate de capital. Isto acontece através da programação da entrega de modo a evitar a acumulação de stock dos produtos.

Como se pode compreender, o farmacêutico que trabalha neste setor trabalha em articulação com os outros setores do hospital e do mercado dos produtos farmacêuticos (Conselho de administração, serviços de aprovisionamentos e laboratórios da indústria farmacêutica).

## 2.2. Sistema e Critérios de Aquisição

A seleção dos medicamentos é um processo contínuo e dinâmico para que os medicamentos adquiridos estejam sempre adaptado às exigências farmacoterapêuticas da ULSG. Há que ter em conta os serviços clínicos e os tipos de locais que prestam os cuidados de saúde (incluindo as unidades de saúde familiar, unidades saúde de cuidados primários etc.) para que a escolha feita seja adequada. O procedimento de seleção deve ter por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), no entanto nem todos os medicamentos constam do formulário mas caso se considerem importantes podem ser propostos pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) para que passem a ser incluídos na adenda (5).

A aquisição de medicamentos é um procedimento que envolve alguma burocracia pois o processo de seleção do laboratório fornecedor envolve a adjudicação através de um concurso público, legislado pelo Decreto-Lei n.º 111-B/2018, de 31 de agosto (6). Existem vários tipos de procedimentos para que se formalize o contrato. Se o medicamento que se pretende comprar consta no Catálogo Eletrónico dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde efetua-se um concurso público. Os concursos feitos através do catálogo do SPMS são benéficos pois permitem "*centralizar, otimizar e racionalizar a aquisição de bens e serviços no Serviço Nacional de Saúde*" (7).

Quando o medicamento não se encontra no catálogo do SPMS pode adjudicar-se a um laboratório específico, por ajuste direto.

Pontualmente pode ser necessário que as instituições comprem medicamentos que não têm AIM em Portugal. Nessas circunstâncias faz-se um pedido de Autorização de Utilização Especial ao INFARMED, seguindo as orientações da Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. A AUE só

pode ser pedida para medicamentos que respeitem os requisitos descritos no Artigo 8º deste mesmo diploma, que referem a obrigatoriedade do medicamento em causa não apresentar biosimilares em Portugal e deve ser também considerado imprescindível à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e comprovadamente sem alternativa terapêutica (8).

As benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes requerem um procedimento adicional na sua requisição pois, tal como consta na Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, deve ser anexado à nota de encomenda, que vai para o laboratório fornecedor, o Anexo VII devidamente carimbado pela ULSG (9). Depois o laboratório fornecedor envia o original carimbado e deve arquivar-se este anexo no hospital durante 5 anos.

Em situações de emergência, por exemplo casos de rotura de *stock*, podem ser efetuadas as compras aos fornecedores locais ou à farmácia comunitária, ou pedir a outros hospitais empréstimo do produto em falta.

Durante o meu estágio pude fazer a validação de algumas encomendas com a supervisão do farmacêutico responsável e verifiquei que em algumas situações houve necessidade de se recorrer à farmácia comunitária para fazer a compra, e outras vezes recorrer ao empréstimo hospitalar.

### **2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos**

É através da receção e conferência da encomenda que os produtos encomendados ficam disponíveis para utilização nos Serviços Farmacêuticos e portanto este é um ponto importante no circuito do medicamento.

Assim que as encomendas chegam ao hospital ficam logo na área de receção de encomendas, pois está diretamente acessível através do exterior do hospital. Esta área tem nas imediações os armazéns e portanto demonstra a boa gestão e organização requerida do espaço. Quando a encomenda chega o técnico superior de diagnóstico e terapêutica (TSDT) faz a verificação de conformidade dos produtos recebidos. Desta maneira confirma-se se a quantidade recebida está de acordo com a quantidade mencionada na guia de remessa, e também se está de acordo com a quantidade encomendada ao fornecedor, que consta na nota de encomenda. Se todos os critérios verificados estão em conformidade o TSDT assina a guia de remessa ao transportador, guardando o original para entregar ao secretariado.

Depois o TSDT procede à receção da encomenda no programa GHAF, procedendo à leitura ótica do produto, verificação da validade e do tipo de acondicionamento e a quantidade que deve dar entrada.

No HSM está a ser implementado um novo sistema de rastreabilidade de medicamentos. Após a receção da encomenda faz-se a leitura ótica de um *QR code* que consta na cartonagem do medicamento e é possível obter mais informações sobre o medicamento (lote, validade entre outras informações), tendo em vista o cumprimento da Diretiva Europeia sobre a contrafação de medicamentos.

Para finalizar o processo os produtos são colocados em sítios específicos que correspondem ao local onde vão ser armazenados.

No caso dos produtos sujeitos a controlo especial a receção não ocorre da mesma forma. É o farmacêutico que é responsável pela receção dos hemoderivados, psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas. Sendo assim é o farmacêutico que confere os parâmetros anteriormente mencionados para os restantes medicamentos, mas também confirma que o anexo VII retornou ao Hospital se a receção corresponde ao grupo de medicamentos referidos. Se estiver a receber hemoderivados averigua se os boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED I.P. acompanham a encomenda no caso das matérias primas confirma que vêm acompanhadas dos boletins de análises.

Cada documento deve ser guardado no local adequado e arquivado durante o tempo necessário (cinco anos o anexo VII, cinquenta anos o boletim de análises dos hemoderivados).

Durante o meu estágio tive oportunidade de proceder à receção de uma encomenda (Anexo 6)

### **2.4. Armazenamento**

Tal como referi no ponto anterior, depois da receção da encomenda os produtos são colocados num sítio específico dependendo do local onde devem ser armazenados. Assim, os medicamentos que são de armazenamento refrigerado são colocados no frigorífico, que se encontra na área de receção de encomendas e só depois são colocados nos frigoríficos que estão no armazém central. Alguns produtos que são exemplo deste método de armazenamento são os hemoderivados e vacinas.

Os soros e restantes produtos de grande volume são arrumados numa sala do armazém destinada a este fim e o mesmo acontece aos desinfetantes e inflamáveis. Este espaço tem condições que permitem a circulação de porta paletes visto a dimensão e quantidades destes produtos assim o exigirem. Os produtos volumosos como as bolsas de nutrição parentérica e os suplementos dietéticos, bem como os medicamentos volumosos de grande rotatividade (exemplo do paracetamol 10mg/mL, metilprednisolona 40mg, piperacilina tazobactam 4g + 0,5g) encontram-se perto da entrada do armazém central para maior comodidade de arrumação.

O armazém central tem armários que se encontram fechados e são de acesso restrito para guardar as benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes, bem como os medicamentos de custo avultado (nomeadamente o medicamento Harvoni®) e armários para guardar os

medicamentos de Autorização Utilização Excepcional (AUE) e antídotos. Os antídotos encontram-se aqui para maior rapidez e facilidade de acesso no momento em que precisam de ser utilizados. Os restantes medicamentos que se encontram no armazém central estão dispostos nas prateleiras por ordem alfabética de DCI.

Além dos medicamentos, também os materiais de penso se encontram nesta área de armazenamento, em prateleiras reservadas para este fim.

As matérias-primas que são utilizadas, na área da farmacotecnia, nomeadamente nas preparações não estéreis, são armazenados nos armários do laboratório devidamente arrumados por ordem alfabética.

Os medicamentos citotóxicos/citostáticos não estão no armazém central por motivos de segurança, se existir algum tipo de derrame ou erro por troca de medicamento. Por este motivo encontram-se na sala dos citotóxicos, próximos da sala limpa.

Os medicamentos fotossensíveis quando estão acondicionados na cartonagem de origem não precisam precauções adicionais. Porém, quando são retirados da embalagem secundária para ficarem no *stock* da sala dos técnicos forram-se as gavetas com papel de alumínio para as proteger da exposição à luz.

Todos os medicamentos, independentemente do local de armazenamento (mesmo até no *stock* de cada enfermaria), têm uma etiqueta associada com uma sinalética própria da ULSG que identifica:

- Forma farmacêutica;
- Código hospitalar nacional do medicamento, (o CHNM identifica quer os medicamento com AIM, quer os medicamentos com AUE (10));
- Dosagem;
- Via de administração.

A forma como as etiquetas estão apresentadas, com grafismos e cores diferenciadoras, demonstra que no seu desenvolvimento procuraram seguir as recomendações das normas n.º 020/2014 e n.º 014/2015. A implementação destas medidas permite a todos os colaboradores, sejam eles TSDT, enfermeiros ou farmacêuticos, estar alerta para os medicamentos LASA e para os medicamentos de alto risco, e permite fazer uma rápida identificação das várias dosagens disponíveis para a mesma substância ativa. Estas medidas contribuem para a redução incidentes relacionados com a distribuição e administração da medicação. (11,12).

No armazém central as condições ambientais permitem a proteção de luz solar direta, a humidade é inferior a 60% e a temperatura máxima é 25 °C. Estes dois últimos parâmetros são registados através das sondas aqui instaladas e verificadas diariamente pelo farmacêutico.

A arrumação propriamente dita procura garantir que os produtos com menor prazo de validade sejam dispensados em primeiro lugar, ou seja, seguem o princípio “First Expired, First Out” (FEFO). Todavia, os prazos de validade são verificados mensalmente para uma melhor gestão de *stock* e poder verificar se se adequam as previsões ou se devem contactar os laboratórios farmacêuticos e devolver medicamentos.

No estágio tive oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável aquando da verificação diária das condições de temperatura e humidade no programa informático para o efeito.

### 3. Distribuição

No hospital a distribuição tem um papel fundamental para o cumprimento da prescrição, promoção da correta administração e utilização racional do medicamento, contribuindo consequentemente para diminuir os erros relacionados com a medicação (erro de dosagem, trocas na via de administração etc.). A fase da distribuição permite ao farmacêutico monitorizar a terapêutica e racionalizar os custos pois está a par dos gastos de cada serviço (14,15).

Os farmacêuticos que desempenham as suas funções na distribuição devem (2):

- Participar na visita médica e na seleção da terapêutica mais adequada a cada doente;
- Elaborar o perfil farmacoterapêutico (verificar a existência de duplicações, interações medicamentosas, contraindicações etc.);
- Fazer a conferência da preparação da dose unitária e dispensar toda a informação técnica necessária aos doentes e restantes profissionais de saúde.

#### 3.1. Distribuição Clássica

A distribuição clássica (também chamada de tradicional) é uma das formas de distribuição mais antiga. Caracteriza-se pela distribuição dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos com base nas necessidades verificadas no serviço. O pedido é feito pelo Enfermeiro Chefe ou eventualmente por um substituto, que perante as faltas notadas faz o pedido à farmácia. Depois de o farmacêutico receber este pedido valida-o e torna-o disponível no sistema informático para que o TSDT o possa preparar. Posteriormente o farmacêutico verifica se o pedido está correto quer em quantidade quer na diversidade de produtos requeridos. Posto isto o auxiliar leva os produtos para o serviço que os solicitou.

Este método tem várias desvantagens, pois impossibilita o controlo da utilização da medicação dispensada e o farmacêutico atua meramente como dispensador.

No HSM recorre-se a este sistema, para todos os serviços no que diz respeito as soluções injetáveis de grande volume, os antissépticos e desinfetantes. Para compreender o

funcionamento teve oportunidade de preparar alguns dos pedidos, fazendo a verificação final com o farmacêutico.

### **3.2. Reposição por *Stocks* Nivelados**

Este método de distribuição apresenta melhorias em relação ao anterior. Neste caso as enfermarias têm os medicamentos que são utilizados por rotina para as patologias abrangidas naquele serviço, com *stocks* pré-definidos face aos consumos médios e tendo em conta a periodicidade da reposição. Estes *stocks* são definidos em conjunto pelo enfermeiro chefe e pelo farmacêutico.

Os pedidos de reposição são feitos à farmácia semanalmente e refletem a diferença entre o nível estipulado e o *stock* daquele momento. Como o farmacêutico conhece o *stock* estabelecido, caso verifique que algo não está conforme contacta o enfermeiro chefe para esclarecer a situação e depois faz a validação. Uma vez feita a validação o procedimento é semelhante ao que acontece na distribuição: o TSDT prepara os medicamentos/produtos, o farmacêutico confere por amostragem a conformidade e o auxiliar leva para o serviço. Esta forma de distribuição não é estritamente restritiva, isto é, caso o serviço precise de algum medicamento fora do *stock* habitual ou fora da periodicidade estipulada, pode fazer um pedido extra perfil que depois de analisado pelo farmacêutico, desencadeia todo o processo de forma semelhante.

A reposição por *stocks* nivelados já permite o controlo dos consumos dos serviços e a verificação de adequação dos mesmos. A partir daqui podem-se fazer análises da sazonalidade e rotatividade dos produtos contribuindo para uma melhor gestão da unidade hospitalar.

### **3.3. Distribuição Personalizada**

A distribuição personalizada é o tipo de distribuição menos utilizada no HSM, ocorrendo apenas esporadicamente. Este tipo de distribuição ocorre por exemplo quando médico do serviço de urgência prescreve um medicamento extra-formulário. Nestes casos a medicação não segue para o serviço juntamente com a gaveta da distribuição individual diária em dose unitária, segue individualizada e confirma-se com o médico durante o período de internamento que o doente precisa de continuar a realizar a toma ou se é apenas uma toma isolada.

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

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) é considerado o método de distribuição que aumenta a segurança no circuito do medicamento e permite compreender o

perfil farmacoterapêutico dos doentes e por consequência é mais fácil diminuir a ocorrência de interações. Esta tipologia de distribuição implica uma distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária (14).

No que diz respeito ao processamento da DDDU, quando o médico prescreve através do sistema informático o farmacêutico tem acesso à prescrição. A partir desse momento faz a revisão da terapêutica, analisando eventuais interações, duplicação de terapêutica ou qualquer outro problema. Se detetar alguma irregularidade pode e deve contactar o prescritor de modo a corrigir o mais depressa possível a situação. Por fim valida a medicação e o TSDT passa a ter acesso à mesma e pode preparar a gaveta de medicação. Esta gaveta é individualizada, e está identificada com o nome do doente e o serviço em que está internado. Além disso está organizada com vários subcompartimentos e a medicação é arrumada mediante a posologia adequada. Antes de o auxiliar levar as cassetes com todas as DDDU para o serviço correspondente o farmacêutico faz a conferência.

Este procedimento de preparação das cassetes ocorre diariamente com exceção dos fins de semana em que a preparação é feita à sexta feira e durante o fim de semana fazem-se apenas as alterações que possam ocorrer. A distribuição a cada serviço é feita diariamente.

Se por alguma razão a medicação não for administrada ao doente, quando as cassetes voltam aos serviços farmacêuticos podem fazer-se as revertências, isto é, a medicação que não foi administrada e está em perfeitas condições de acondicionamento volta ao *stock* da farmácia.

No hospital onde realizei o estágio concederam-me a oportunidade de validar (com supervisão) a medicação de vários doentes de vários serviços e tive também a oportunidade de preparar a casete de alguns serviços.

### **3.5. Distribuição a Doentes em Ambulatório**

Há determinadas patologias cuja terapêutica não implica internamento hospitalar mas devido a algumas particularidades são dispensadas pelos serviços farmacêuticos. Essas particularidades estão relacionadas com o controlo e vigilância que têm que ser feitos, seja:

- Pela possibilidade de efeitos adversos graves;
- Pela importância de assegurar a adesão à terapêutica;
- Pelos avultados custos que estas terapias representam.

Com a distribuição a doentes em ambulatório evitam-se internamentos dispensáveis e portanto é vantajoso porque se consegue reduzir tanto os custos associados ao internamento como o risco de desenvolvimento de infeções nosocomiais.

Exceionalmente os serviços farmacêuticos podem proceder à dispensa de medicamentos ao

público. Esta dispensa acontece quando há fundamento com base em critérios clínicos e/ou de natureza social, ou situações de urgência em que se revele apropriada a imediata acessibilidade ao medicamento (16).

Durante o estágio pude acompanhar o setor do ambulatório e assisti a dispensas de medicamentos para doentes abrangidos pelo Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro, ou seja, com patologias como a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. As despesas de tratamento destes doentes ficam ao encargo da ULSG e portanto a terapêutica é gratuita para os doentes (17).

A lista de medicamentos disponíveis para estas doenças foi atualizada pelo Despacho n.º 14242/2012, de 25 de outubro. Dessa lista atualizada a ULSG tem disponível o etanercept, adalimumab, infliximab e golimumab (18).

Como determinado pelo Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, a prescrição de medicamentos para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares é obrigatoriamente realizada através de sistemas de prescrição eletrónica. Assim, a dispensa ocorre tendo em conta a prescrição médica que consta no sistema GHAF, e onde se introduz a quantidade, o lote e validade da medicação dispensada. O doente tem um cartão onde consta o seu nome, número de processo e onde é registada a data e a medicação que leva em cada deslocação aos serviços farmacêuticos.

Por vezes a dispensa não é feita ao próprio utente, mas sim a um cuidador ou representante. O sistema informático GHAF já contempla esta situação e pode-se associar ao processo do doente os representantes que podem ir buscar a medicação. Fica registado o número de identificação do utente e o comprovativo de dispensa é assinado por este (19).

Tanto o sistema informático como o cartão que o doente tem consigo contribuem para monitorizar a adesão à terapêutica. Além disso todas as informações relevantes sobre o medicamento são prestadas ao utente.

### **3.6. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial**

Os medicamentos sujeitos a controlo especial (estupefacientes e psicotrópicos) são sujeitos a medidas de controlo adicional, impostas pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro. Assim a dispensa de benzodiazepinas está dependente do correto preenchimento do Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. No HSM é o Enfermeiro chefe do serviço que faz a requisição deste tipo de medicamento e esse pedido é assimilado na farmácia preenchendo-se o Anexo X. Regista-se o nome da substância ativa (em DCI), a dosagem, a forma farmacêutica, a quantidade dispensada, e o número de registo sequencial. Este anexo é assinado pelo Enfermeiro chefe e pelo Farmacêutico que dispensa a medicação. Este impresso possui um original e um duplicado e portanto o duplicado ficar arquivado nos SF e o original só regressa à

farmácia quando preenchido com os nomes dos doentes que receberam a medicação. No final o número de doentes tem que corresponder ao número de unidades cedidas. Posto isto procede-se ao arquivo destes documentos por um período de cinco anos.

Os hemoderivados também são medicamentos sujeitos a controlo especial e a sua requisição, distribuição e administração estão regulamentados pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000. Estes medicamentos são sujeitos a procedimentos especiais porque é importante que existam formas de detetar a causalidade entre a administração e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.

Nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins está a iniciar-se a metodologia que implica o registo eletrónico dos atos de requisição clínica, tal como recomendado pelo Despacho n.º 10287/2017, de 27 novembro. Alguns serviços já têm implementado, outros já continuam a preencher as fichas de requisição que são fornecidas pela Imprensa Nacional- Casa da Moeda S.A.. Sempre que a requisição é feita recorrendo às fichas de requisição este impresso é guardado em arquivo durante cinquenta anos.

No que toca aos antibióticos de reserva e os medicamentos extra-formulário, sempre que são prescritos têm associada uma justificação que menciona o motivo da prescrição. O medicamento só é cedido se existir esta justificação por parte do médico, e é avaliada pelo farmacêutico.

### **3.7. Distribuição de Medicamentos para as Restantes Unidades da ULSG**

Como as aquisições de medicamentos são da responsabilidade do hospital central, este também tem o encargo de fazer a distribuição para as restantes unidades de saúde. De certo modo funciona como a distribuição para os serviços internos, mas a periodicidade de distribuição e o tipo de medicamentos é diferente. A distribuição para os centros de saúde costuma ocorrer mensalmente, estando definido em que dia de cada mês essa distribuição é feita.

## **4. Produção e Controlo**

A indústria farmacêutica coloca no mercado uma grande quantidade de alternativas medicamentosas, incluindo diversas dosagens e formas farmacêuticas do mesmo princípio ativo. Todavia, nem todas as necessidades que se afiguram no meio hospitalar são satisfeitas pelos produtos disponíveis no mercado. Posto isto, as unidades hospitalares têm que desenvolver mecanismos que assegurem as terapêuticas indicadas para os doentes, produzindo e controlando os medicamentos produzidos, reacondicionados e reetiquetados. É por isso que nos

serviços farmacêuticos da ULS da Guarda encontramos o laboratório de farmacotecnia, destinado à preparação de formas farmacêuticas não estéreis e que na maioria das vezes dá resposta aos casos de prescrição na pediatria que não tem forma farmacêutica ou dosagem adequada. Encontramos também a área de citotóxicos, onde são preparados os medicamentos para a oncologia e a sala de reembalagem, cuja utilidade será descrita no ponto 4.5..

#### **4.1. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos**

Dado que a manipulação destes fármacos acarreta riscos tanto para o profissional de saúde que o manipula como para o doente a quem vai ser administrado, há uma grande restrição no circuito destes medicamentos.

O farmacêutico hospitalar não se limita a fazer a reconstituição dos fármacos citotóxicos, mas faz também o perfil farmacoterapêutico do doente, elabora os rótulos da preparação, supervisiona a preparação dos citotóxicos e verifica a medicação após a preparação (2).

A preparação destes medicamentos é efetuada em câmara de fluxo vertical tipo II B e tanto o TSĐT como o farmacêutico devem utilizar vestuário protetor, luvas, touca, óculos de proteção e máscara. Estas medidas diminuem o risco de contaminação tanto do manipulador como do medicamento. Existe na zona de preparação dos medicamentos um *kit* que serve para atuar caso exista algum derrame ou extravasão.

Nesta área o trabalho está programado semanalmente. À sexta feira o farmacêutico recebe o planeamento para a semana seguinte onde constam os doentes que vão fazer tratamento e em que dia está programado.

Depois de preparados e devidamente acondicionados para o transporte seguem para o hospital de dia, onde serão administrados pela equipa de enfermagem.

#### **4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis**

As formas farmacêuticas não estéreis são preparadas no laboratório de farmacotecnia onde podemos encontrar todo o tipo de material para a preparação das mesmas. No laboratório podemos também encontrar os *dossier* com os registos de manipulação e atribuição de lotes, os *dossiers* com as fichas de segurança, as monografias e as fichas técnicas relativas às matérias primas, bem como o arquivo das receitas médicas de manipulados.

A preparação deste tipo de medicamentos rege-se pelas orientações indicadas nas *Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar*, que estipulam as regras a que devem obedecer a preparação e a dispensa de medicamentos manipulados. Para além disso assegura-se a qualidade da preparação (20-22).

A preparação destes medicamentos não estéreis, que ocorre na sequência de uma prescrição médica, é feita pelo farmacêutico, e registam-se os dados relativos a cada prescrição no registo de lotes e na ficha de preparação relativa a cada preparação.

Nos serviços farmacêuticos do HSM as fichas de preparação do manipulado são personalizadas para o hospital, mas contêm informações idênticas às que estão disponíveis no FGP, onde se anota o nome do doente e do serviço clínico que solicitou o preparado, o nome do medicamento, as matérias primas utilizadas (nome, lote, validade e laboratório de origem), prazo de utilização do manipulado e o registo dos ensaios de conformidade. Faz-se também o registo do procedimento adotado.

Uma vez preparado o medicamento deve ser acondicionado em recipiente adequado e convenientemente rotulado. Os rótulos estão já feitos *à priori* com o nome da preparação, o símbolo identificativo da ULSG, e dos serviços farmacêuticos, recomendações de utilização e armazenamento. Resta apenas preencher o lote, prazo de validade, nome do doente e a posologia.

No laboratório estão arquivados registos de lote e fichas de preparação do ano corrente.

Durante o estágio pude realizar com auxílio da farmacêutica responsável a preparação de uma solução de Shohl, solução oral de captopril 1mg/mL, solução oral de furosemida 2mg/mL, suspensão oral de piridoxina 25mg/mL, nistatina composta, solução de ácido acético 5% e solução de Lugol.

### 4.3. Reembalagem e Rotulagem

É dever do farmacêutico responsável pela farmacotecnia coordenar e controlar a rotulagem e reembalagem (2). A reembalagem é feita com alguma frequência no Hospital Sousa Martins uma vez que muitos dos medicamentos adquiridos não estão adequados às necessidades de uma unidade hospitalar. Geralmente os medicamentos seguem da farmácia para os restantes serviços através da dose unitária e portanto a medicação precisa de estar devidamente identificada quer para a administração correta quer para efeitos de rastreabilidade.

Assim, quando se faz a rotulagem desta deve estar representada a seguinte informação:

- Nome da substância ativa em DCI;
- Dosagem;
- Data de validade;
- Lote;

Muitas vezes esta informação não consta no espaço do alvéolo do blister e por isso tem que imprimir a etiqueta com o tamanho adequado para quando o blister for cortado, cada unidade tenha a informação a cima mencionada. No HSM as etiquetas são feitas pelos TSdT e a etiquetagem é feita pelos auxiliares. O farmacêutico verifica a conformidade dos dados.

Por outro lado, há alguns medicamentos que precisam ser reembalados (e conseqüentemente reetiquetados). Isto acontece quando os medicamentos vêm acondicionados em frascos (exemplo do Coversyl® 5mg) e precisam de embalagem para se adequarem à distribuição unidose, ou então quando é necessário fracionar o comprimido, para que se possa adequar a posologia e fazer reembalagem.

Quando se realiza este procedimento faz-se um registo datado onde se menciona informação do medicamento original e do medicamento reembalado. Relativamente ao medicamento original consta:

- DCI;
- Dosagem;
- Lote;
- Prazo de validade;
- Quantidade;
- Nome de Marca/laboratório.

Quando ao medicamento reembalado regista-se a seguinte informação:

- Dosagem;
- Lote (interno);
- Prazo de validade;
- Quantidade;
- Nome de quem o fracionou;
- Nome de quem o reembalou;
- Cópia do rótulo utilizado;
- Nome de quem validou a reembalagem.

Após ver o instrumento que permite fazer a reembalagem em funcionamento compreendi a pertinência de referir a quantidade do medicamento reembalado, pois durante o processo de fracionamento há alguns comprimidos que ficam danificados e não são reaproveitáveis e por isso não é automaticamente previsível o número dos medicamentos reembalados que se obtém.

Saliento que o prazo de validade do medicamento reembalado é seis meses a partir do momento de reembalagem a menos que o prazo do medicamento original seja menor. Nesse caso mantêm-se o prazo do original.

O farmacêutico intervém na reembalagem no momento de verificação que o processo ocorreu como deveria. Confirma que a rotulagem ficou devidamente feita, assim como verifica que nenhum dos medicamentos reembalados está danificado. Só depois desta verificação é que os lotes são libertados e podem ser utilizados.

## 5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

O farmacêutico responsável pelo setor da informação deve organizar o centro de informação de medicamentos dos serviços farmacêuticos e fazer a preparação e divulgação da informação que considere pertinente divulgar aos restantes colegas (2).

A atividade da farmácia clínica engloba todas as ações que os farmacêuticos possam adotar que promovam a otimização da terapia, a saúde, o bem estar e previnam as doenças. Pode dizer-se que a prática da farmácia clínica procura que os doentes tenham os melhores resultados possíveis e tem também a obrigação de contribuir para o avanço do conhecimento e das práticas que cooperam para o progresso da qualidade de vida (24).

Tive oportunidade de contribuir para a formação da equipa realizando uma apresentação em conjunto com a minha colega de estágio sobre “As vantagens do ferro isomaltósido 1000 perante as restantes alternativas de administração de ferro EV”. Esta apresentação revelou-se muito proveitosa porque pudemos fazer uma avaliação custo benefício e conhecer as vantagens de cada opção terapêutica e de poder transmitir este conhecimento à equipa. Dada a importância do tema, este será apresentado à Comissão de Farmácia e Terapêutica. Além desta atividade tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre “*Vantagens da insulina degludec - Tresiba*”.

Quanto à cedência de informação sobre a terapêutica, pude transmitir esclarecimento aos serviços sobre a administração de alguns medicamentos orais aos doentes cuja alimentação é feita por sonda entérica.

Esta tarefa é muito importante pois as formas farmacêuticas não são todas adequadas para administração por sonda e por vezes há incompatibilidades que comprometem a qualidade do tratamento prestado. Assim a informação concedida focava-se no procedimento de administração (se havia necessidade de diluição, forma de triturar as formas farmacêuticas sólidas, se havia necessidade de lavagem da sonda antes e depois da administração do medicamento) e possibilidade de administração com a alimentação ou com outros medicamentos.

Algumas vezes detetámos incompatibilidades que comprometiam a viabilidade do tratamento e em que se devia trocar a opção terapêutica. A maioria da informação era concedida através do sistema informático, mas quando se considerava a informação mais urgente comunicava-se telefonicamente.

De facto é inquestionável a importância da informação sobre a medicação porque promove o uso racional dos medicamentos e contribui para o alargamento do conhecimento sobre os fármacos e medicamentos.

## 6. Farmacovigilância

Tal como referi no capítulo II, a farmacovigilância monitoriza a segurança dos medicamentos na fase em que se encontram disponíveis no mercado e a este sistema devem ser reportadas as reações adversas aos medicamentos de uso humano (23).

No âmbito da farmácia hospitalar também os farmacêuticos têm o dever de reportar as reações adversas que identificarem no âmbito da sua área de atuação. O hospital acaba por ser um local fulcral para a identificação de reações adversas porque há uma grande quantidade e variedade de medicamentos administrados e por outro lado os profissionais de saúde estão alerta para as reações que possam surgir, independentemente de serem comuns ou não. Cabe ao farmacêutico fomentar a notificação de reações adversas através de formações sobre farmacovigilância (14).

Durante o meu estágio no HSM foi-me sugerido fazer uma simulação de notificação. Recebi um caso clínico onde na história clínica constava a história medicamentosa e a reação adversa que ocorreu. Assim tive oportunidade de analisar o caso, encontrar um possível mecanismo que fosse provável de justificar a ocorrência da RAM e preencher um formulário que simulava a notificação ao SNF. Além desta atividade pude ainda realizar um curso de *e-learning* de curta duração sobre farmacovigilância promovido pela *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action*, (Anexo 7).

## 7. Participação do Farmacêutico nos Ensaios

### Clínicos

Os ensaios clínicos são estudos conduzidos no Homem e que pretendem verificar os efeitos dos medicamentos experimentais. Estes ensaios são autorizados pelo Infarmed I.P. e o acompanhamento dos mesmos permite monitorizar a segurança de utilização. As leis que regulamentam a realização dos ensaios clínicos são as Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (lei de investigação clínica) e a Lei n.º 73/2015, de julho (que transpõe as diretivas europeias e harmoniza as regras a que estão sujeitos os ensaios clínicos na União Europeia).

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) tem o dever de emitir o parecer único relativo à realização de ensaios clínicos, no entanto pode incumbir a emissão do parecer único a uma comissão de ética para a saúde competente (26).

A avaliação de riscos e benefícios da realização dos estudos clínicos depende do INFARMED I.P. e da Comissão de Ética Competente, seja ela a CES ou a CEIC. Um estudo só é feito quando a

avaliação das entidades anteriormente referidas determina que os benefícios superam os riscos e inconvenientes previsíveis (25).

Tal como descrito pelo artigo 32º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, os hospitais têm um papel fundamental na realização destes ensaios, estando envolvidos no circuito do medicamento experimental. É da responsabilidade dos serviços farmacêuticos a receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento. É também uma obrigação dos SF elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental contendo elementos relativos à receção, ao armazenamento, à dispensa e à administração do medicamento experimental (25).

Durante o período de estágio não existia nenhum ensaio clínico a decorrer, pelo que não pude ver de perto como se processam os ensaios no HSM.

## **8. Nutrição Assistida**

A nutrição parentérica serve para suprimir as carências nutricionais dos doentes hospitalizados. Pretende-se assim fornecer os nutrientes em quantidade e proporções adequadas de modo a possibilitar o normal e bom funcionamento celular. Como cada indivíduo possui necessidades e patologias diferentes, o suporte nutricional deve ser individualizado, adequando as necessidades energéticas. Deve encarar-se esta via de administração como sendo (quase sempre) uma situação transitória. No fim de contas, este tipo de nutrição acaba por ser uma modalidade terapêutica e portanto o farmacêutico hospitalar é um elemento ativo e imprescindível na prestação deste cuidado ao doente (27).

Como referi anteriormente, as instalações do HSM são recentes e ainda não dispõem de uma área reservada à preparação de nutrição parentérica. Para colmatar esta situação compra à indústria farmacêutica as bolsas compartimentadas que depois são preparadas nas enfermarias cumprindo os requisitos de assepsia.

## **9. Farmacocinética Clínica: Monitorização de Fármacos na Prática Clínica**

Dentro de todas as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar enquadra-se também a monitorização de fármacos - a farmacocinética clínica. Com esta tarefa o farmacêutico consegue acompanhar a evolução temporal das concentrações séricas do fármaco e assim consegue fazer uma sugestão de ajuste da dose a administrar mediante os resultados obtidos.

Esta prática gera vários benefícios pois consegue-se mais facilmente que o doente esteja sob efeito da dose terapêutica, e o ajuste de dose corrige casos em que se verifique uma sub-dosagem ou sobre-dosagem. Com efeito, promove-se a eficácia do medicamento, minimizam-se efeitos secundários e possíveis danos para o doente. A monitorização é feita apenas para alguns fármacos, nomeadamente os de estreito índice terapêutico ou com variabilidade do comportamento cinético.

No HSM monitorizam-se três fármacos: gentamicina, amicacina e vancomicina. Desde modo, pela manhã o farmacêutico responsável por esta atividade faz a recolha da lista de doentes que estão medicados com estas ferramentas terapêuticas através do GHAF e consulta o sistema Modulab, programa este que permite ver as análises solicitadas pelo médico que está a acompanhar o doente. Caso já estejam os resultados determinados pode fazer-se a consulta dos mesmos. Após este procedimento o farmacêutico consulta um outro programa informático, o DOXBox, que permite calcular qual a dose indicada para o doente em particular. Este cálculo é feito tendo em conta a idade, peso, altura, função renal para o ajuste mais personalizado possível. Para finalizar o procedimento, o farmacêutico coloca um aviso no GHAF para agendar a determinação da próxima colheita para avaliação das concentrações séricas de fármaco e para descrever ao médico a sugestão de alteração (caso exista). Esta sugestão que é apresentada ao médico prescritor pode ser aceite ou não.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de ver o farmacêutico a atuar nesta área algumas vezes e a fazer sugestões de alteração de dose.

## 10. Acompanhamento da Visita Médica

Para desempenhar plenamente a sua função e efetuar a intervenção farmacêutica, o farmacêutico hospitalar deve estar próximo do doente de modo a contribuir para implementar os regimes terapêuticos adequados, aumentar a efetividade da terapêutica e se possível melhorar a relação custo-efetividade.

A visita médica é uma visita multidisciplinar organizada, que ocorre na enfermaria, em que é apresentado o caso clínico do doente, o diagnóstico e o plano terapêutico que está implementado e ocorre semanalmente em alguns dos serviços. Os serviços onde a visita ocorre é a Pneumologia, Ortopedia, Medicina A e Medicina B.

A visita médica permite uma visão holística do doente, pois todos os profissionais de saúde podem falar da componente que lhes compete e por isso permite uma interligação de todos elementos integrantes (enquadramento social, alimentação, terapêutica instituída) e ver o

doente como um todo. Como os vários profissionais estão presentes em simultâneo podem resolver-se os problemas que surjam no momento e em conjunto.

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar na visita médica que ocorreu no serviço da medicina A.

## 11. Atividades Farmacêuticas na Enfermaria

O farmacêutico também desempenha o seu papel na enfermaria. No caso da ULSG a gestão do *stock* da enfermaria do serviço da Urgência está ao encargo de um farmacêutico. Isto acontece porque é um *stock* com grandes quantidades de medicamentos e com uma grande rotatividade. Além disso é uma forma de controlar os gastos e fazer recomendações para uma boa gestão dos recursos disponíveis. Os gastos deste serviço também refletem a sazonalidade de rotação de alguns medicamentos.

Posto isto, o farmacêutico desloca-se à enfermaria uma vez por semana para conferir os *stocks*, de modo a adequar as quantidades requeridas de cada produto. Por rotina, no serviço de Urgência esta visita ocorre à quarta feira para que o *stock* seja repostado na quinta feira.

No estágio tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico e ajudar a desempenhar esta tarefa.

## 12. Comissões Técnicas

Como definido no Decreto-Lei n.º 183/2008, de 4 de setembro, na ULSG são imperativamente constituídas as seguintes comissões (13):

- Comissão de Ética para Saúde;
- Comissão de Qualidade e segurança do doente;
- Comissão de Controlo da infeção nosocomial;
- Comissão de Farmácia e terapêutica (CFT).

A CFT propõe as orientações terapêuticas adequadas às unidades de saúde para promover a utilização eficiente do medicamento. Para isso os membros da comissão têm por suporte a evidência da farmacologia clínica e os dados de economia da saúde sobre o custo-efetividade e procuram garantir a equidade, de todos os utentes, no acesso à terapêutica (28).

A CFT tem farmacêuticos e médicos na sua constituição, em igual número, e portanto atua como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos e pronunciar-se sobre a adequação da terapêutica prescrita aos doentes. Também é função da

CFT analisar os custos das terapêuticas implementadas com cada serviço hospitalar auditando periodicamente e identificando desvios na utilização dos medicamentos (29).

Quanto à comissão de ética para a saúde (CES) “*cabe zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas, procedendo à análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de ética*” (30).

Esta comissão é uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas. Como já referi anteriormente a CES dá o seu parecer quanto à realização de protocolos de investigação científica e quanto à autorização para a realização de ensaios clínicos (30).

A comissão de controlo de infeção nosocomial é constituída por infeciologistas, epidemiologistas, microbiologistas, farmacêuticos, enfermeiros, entre outros, tem como objetivos aumentar os estudos relativos à infeção hospitalar, elaborar normas e recomendações (como por exemplo para a sensibilização sobre o tema da utilização dos antissépticos) e divulgar informações disponíveis no âmbito da problemática da infeção hospitalar.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a uma reunião da CFT e uma reunião de PPCIRA.

## 13. Conclusão

A Farmácia Hospitalar é uma área de grande importância na prestação dos cuidados de saúde de qualidade. O facto dos serviços hospitalares fornecerem toda a medicação para os doentes do HSM e para os centros de saúde englobados pela ULS têm impacto na saúde de todo o distrito. Além disso os farmacêuticos não servem apenas de meros fornecedores e diariamente promovem o uso racional do medicamento, de maneira que contribuem para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

O estágio no Hospital Sousa Martins concedeu-me a oportunidade de compreender toda a dinâmica do serviço e contactar com áreas como a farmácia e farmacocinética clínica, que até então eram apenas conhecimentos teóricos e ao longo do estágio pude aprofundar os meus conhecimentos científicos e torna-los mais práticos.

Foi um percurso que contribuiu para a minha formação e decerto que aquilo que aprendi influenciará a minha forma de atuação profissional.

Para finalizar, agradeço a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins a possibilidade de integrar a equipa durante os dois meses de estágio.

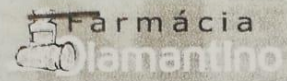
## 14. Bibliografia

1. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962
2. Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas da Farmácia Hospitalar; 1999; 1ª edição.
3. Ordem dos farmacêuticos, Novo capítulo do Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar [internet] <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-capitulo-do-manual-de-boas-praticas-em-farmacia-hospitalar/> consultado a 6/05/2019
4. Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E., Organograma [internet] <http://www.ulsguarda.min-saude.pt/institucional/organograma/> Consultado a 25/04/2019
5. INFARMED I.P. - Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos [internet] [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos) consultado a 15/05/2019
6. Diário da República Eletrónico, Decreto-Lei n.º 111-B/2018, de 31 de agosto.
7. Serviço Nacional de Saúde - O SPMS, [internet] <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/publico/institucional.aspx> consultado a 15/05/2019
8. INFARMED I.P. - Legislação Compilada, Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março.
9. INFARMED I.P. - Legislação Compilada, Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.
10. INFARMED I.P. - O que é CHNM?, <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/codigo-hospitalar-nacional-do-medicamento> consultado a 16/05/2019
11. Direção-Geral da Saúde, Norma n.º 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015
12. Direção-Geral da Saúde, Norma n.º 014/2015 de 06/08/2015
13. Diário da República Eletrónico, Decreto-Lei n.º 183/2008, de 4 de setembro.
14. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005;
15. Conselho do Colégio da Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas da Farmácia Hospitalar; 2018; 1ª edição.
16. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro.
17. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro.
18. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Despacho n.º 14242/2012, de 25 de outubro.
19. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro.
20. INFARMED I.P. - Medicamentos manipulados [internet] <http://www.INFARMED.pt/web/INFARMED/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> consultado a 12/05/2019
21. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.

22. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.
23. INFARMED I.P. - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos [internet] <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> consultado a 14/05/2019
24. ACCP- American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. 2008;28(6):816-7.
25. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Lei n.º 21/2014, de 16 de abril.
26. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril.
27. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de nutrição artificial.
28. Diário da República Eletrónico- Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março.
29. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro.
30. INFARMED I.P. - Legislação compilada, Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de maio.

# Anexos


## Anexo 1. Nota de Devolução



**FARMACIA DIAMANTINO**  
RUA DOS TRES LAGARES, 16  
6230-421 FUNDÃO

NIF: 502600446  
Telefone: 275771055  
Dir. Téc. Dr. José Joaquim Poque  
Diamantino

Cód. Farmacia: **Nota de Devolução Nº G009/ 38** **de 03-04-2019**

 Triplicado

Para: Medivaris - Representações Médicas, L.da  
Ribeira de Eiras – Adémia 3020-324-Adémia

NIF: 502625422


---

Motivo - Erro de Aviamento					Origem
Produto	Qty.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	
1008557 Sigvaris Meia TFS 2 Plus AD Pé Fechado S/S	2	29,01€	0,00€	6%	FT 19/1896
<b>Quantidade Total:</b>				<b>2</b>	<b>Custo Total: 58,02€</b>
					<b>PVP Total: 0,00€</b>

**Observações:**  
Para credito. Obrigada

---

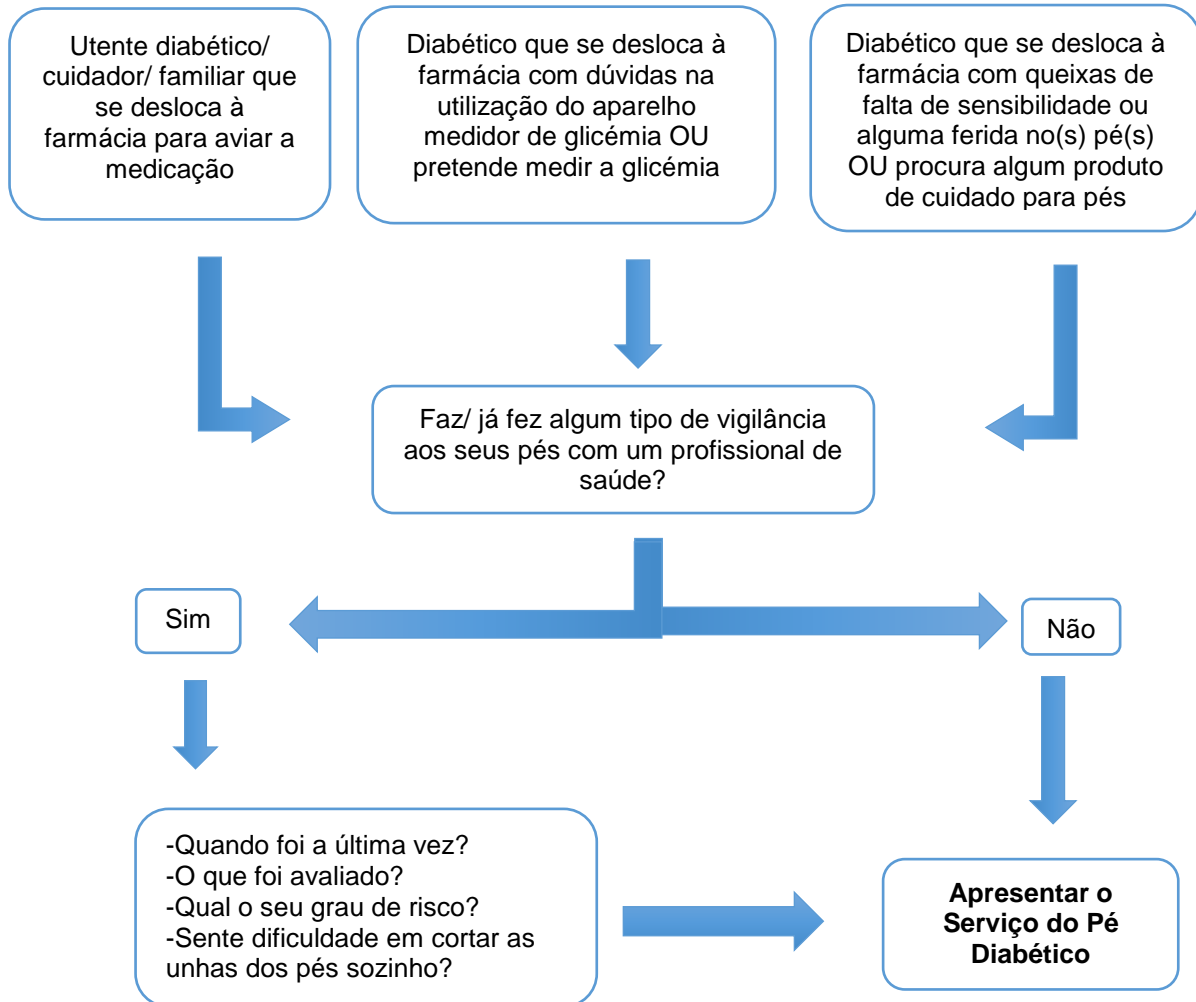
<p><b>Carga</b></p> <p>Local: RUA DOS TRES LAGARES, 16 Início: 10-04-2019 14:52:59 Veículo: Código AT: 7790710240</p>	<p><b>Descarga</b></p> <p>Local: Ribeira de Eiras – Adémia 3020-324-Adémia Fim Recebido Por:</p>
---	--



Farmácia Diamantino  
Direção Técnica: Dr. José Joaquim Poque Diamantino  
Proprietário: Farmácia Diamantino, Lda  
NIF: 502600446  
Rua dos Três Lagos, 16, 6230-421 Fundão  
T. 275 771 055

## Anexo 2. Protocolo de Encaminhamento para o Serviço de Pé Diabético

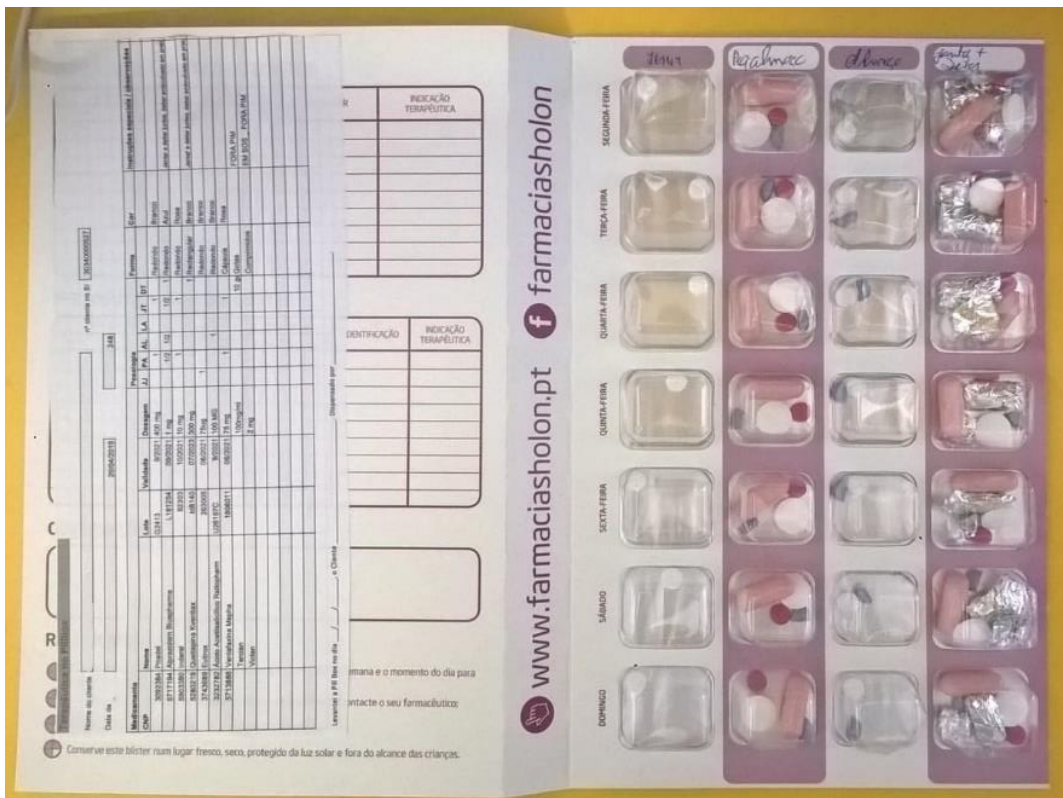
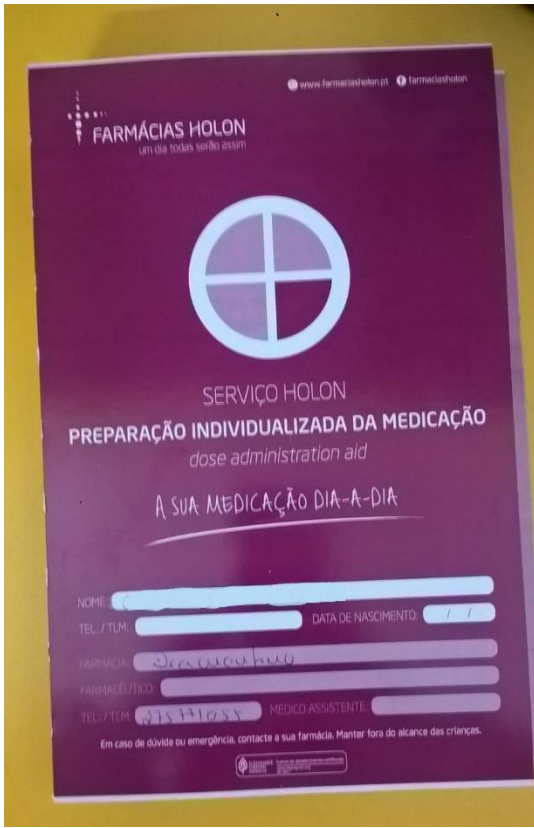
### Fluxograma de indicação do Serviço de Pé Diabético



Utilizar o folheto sobre o serviço para informar o utente e reforçar ideias como:

- O serviço permite fazer uma avaliação completa e evita que as complicações surjam;
- É avaliado o grau de risco para complicações no pé, bem como a sensibilidade;
- As lesões são tratadas quando possível ou é feito o encaminhamento adequado;
- O diabético aprende a vigiar os seus pés e a adotar medidas que diminuem a ocorrência de lesões
- O acompanhamento neste serviço promove o aumento da qualidade de vida;

Anexo 3. Imagens da PillBox



## Anexo 4. Certificado de Participação “1º Seminário de Oncologia do Fundão: Cancro colorretal: Conhecer para Prevenir”

**CERTIFICADO**

Certifica-se que Diana Sofia Tiago Esteves esteve presente no

**1º Seminário de Oncologia do Fundão**  
**«Cancro Colorretal - Conhecer para Prevenir»,**  
no dia 09 de março de 2019, na Moagem – Fundão.

DURAÇÃO DE 3 HORAS

**Fundão, 09/03/2019**

Eugénia Linares  
Eugénia Linares  
COORDINADORA  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
ARS CENTRO, IP  
ACES COVA DA BEIRA  
**Fundão**

## Anexo 5. Certificado de Participação “Workshop Estomaterapia”

**CERTIFICADO**

Certifica-se que Diana Sofia Tiago Esteves participou no Workshop de Estomaterapia, no dia 09 de março de 2019, na Moagem –Fundão, com a duração de 2 horas.

**TEMAS:**

- CONSULTA DE ESTOMATERAPIA do CHCB
- ESTOMAS, DISPOSITIVOS e ACESSÓRIOS
- PAPEL DA FARMÁCIA NO UTENTE COM OSTOMIA

Fundão, 09/03/2019

M.ª Alcina Leal  
(Diretora Técnica)

MUNICÍPIO DE SAUDE  
ENFERMAGEM CENTRO IP  
(Coord. ACES) COM DA BEIRA  
**Fundão**

## Anexo 6. Nota de Encomenda e Guia de Remessa

**PharmaKERN PORTUGAL**  
Produtos Farmacêuticos

Avenida do Forte, n.º 3  
Edifício Suécia I, Piso 0, salas 1.04 e 1.28  
2794-038 Camaxide - Portugal  
Telef.: (351) 214 200 290 Fax: (351) 214 200 299  
E-mail: geral@pharmakern.pt  
CAPITAL SOCIAL: 1.500.000 EUROS - CONT. NR. 507.002.571 - C.R.C. SINTRA 21834

**Fatura N° FT FVLG19/931901753**  
Data: 2019-04-15 Original

Página 1 de 1

**MORADA DE FACTURAÇÃO**  
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE GUARDA, EPE  
AVENIDA RAINHA D. AMÉLIA  
6301-857 GUARDA

**MORADA DE ENTREGA**  
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE GUARDA, EPE  
AVENIDA RAINHA D. AMÉLIA  
6301-857 GUARDA

OBSERVAÇÕES: NE\_F\_GUARDA/4508/2019  
COMPROMISSO:9

Cliente N°	Contribuinte N°	Ref. Cliente	N° Encomenda	Prazo de Pagamento
C000071	508752000		921901834	2019-04-15

Cód. AIM	Designação	Lote	Validade	Quant.	PVA €*	Desc.	Total	I.V.A.
5124078	FUROSEMIDA PHARMAKERN 40MG 60 COMP	P003	31/01/2024	20	0,84		16,80	6,09

0000-000

Taxa	Base de Incidência	Valor do I.V.A.
6,0%	16,80	1,01
	16,80	1,01

Total Ilíquido	16,80
Desconto Comercial	
Desconto Financeiro	
Base de Incidência de I.V.A.	16,80
Total de I.V.A.	1,01
<b>TOTAL EURO</b>	<b>17,81</b>

Forma de Pagamento:  
IBAN MBCP PT50 003300004527507931605  
IBAN Santander Totta PT50 001820450012564002088

Local Carga: Estrada Nacional N.º 9, KM17, 2709-504 Terrugem Sintra  
Data/Hora Carga: 15/04/2019 19:11:12

Local Descarga: Morada do cliente  
Data/Hora Descarga: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

\* taxa de comercialização incluída de acordo com decreto lei nº 112/2011; artigo 5º alínea d


Os produtos foram colocados à disposição do cliente na data deste documento. --- Condições de Pagamento: 0,5% de desconto a 30 dias

PL#000045171925#

p1jk- Processado por programa certificado r

**CLÁUSULA DE QUITAÇÃO SUBROGATIVA**  
Este documento só será liberatório e considerado validamente liquidado se o seu pagamento for efectuado à BNP  
**FACTOR Sociedade Financeira de Crédito, S.A.**, que o adquiriu ao abrigo de um Contrato de Factoring, Avenida da Boavista,  
Apartado 1281, 4104-801 Porto Tel.226191600 Fax 226191699  
Conta Bancária: IBAN - PT50.0034.9396.00025640258.03

Desenvolvimento de uma formulação para administração de sRNA



Unidade Local de Saúde da Guarda  
E.P.E  
Avenida Rainha Dona Amélia  
6300-858 Guarda  
Tel: 271 200 200 Fax: 271 223 104  
Aprovisionamento: 271 205 143 271 205 144  
Farmácia 271 200 434 271 223 104

Num. Cont: 508752000

**Encomenda F\_GUARDA/ 4508/ 2019**

Data: em 16-04-2019 11:48:37-Euro-ut.824

Fornecedor: 9801896  
**PHARMAKERN PORTUGAL-PROD. FARMACEUTICOS**  
AVª DO FORTE N. 3 - EDEF. SUÉCIA 1 PISO 0 - SALA 1.04  
2794-038 Carnaxide  
Tlf.: 21 420 02 90

Num. Contr.: 507002571

---

**Encomenda F\_GUARDA/ 4508/ 2019**

Nº Enc: 4.508 de 12-04-2019 - [Bens de Consumo]

Conc. : 51 / 00000001 / 2019-Cabim. : 51.000.119 -  
Compromisso:9

**Bens de Consumo**

Ut. : [716-Manuela Miragaia] - [manuelamira@ulsguarda.min-saude.pt]

Prazo Entrega : 0 dias

CTB : [4.508] - [9931] - [Desc.] - 219

---

**Horários dos Armazéns para Receção de Encomendas; Dias Úteis - 9h-12h30/14h00-17h30**

1126111 17,81


**Encomenda F\_GUARDA/ 4508/ 2019**

**Bens de Consumo-[F\_GUARDA]-Farmácia Guarda**

Cód.Artigo	Designação Artigo	Quantidade	Unidade	Iva	Prz	PUnit S/Iva	PUnit C/Iva	Dsc	PTotal C/I
110015285	FUROSEMIDA 40 MG COMP Ref.[]	1.200,000	COMP	6	0	0,014000	0,014840	0,00	17,81
		Emb [60] ✓		Parc:[]					

**ATENÇÃO: É FAVOR NÃO FORNECER OS PRODUTOS QUE NÃO ESTEJAM DE ACORDO COM O V/ PREÇO, EMBALAGEM E/OU QUANTIDADE. CASO SE VERIFIQUE ESTA SITUAÇÃO, ENTRAR EM CONTACTO COM O SERVIÇO DE APROVISIONAMENTO.**

O Responsável



16/4/2019  
Diana Esteves

Mercadoria:	16,80
Descontos:	0,00
Iva Mercadoria:	1,01
Portes:	0,00
Acertos:	0,00
<b>Total:</b>	<b>17,81</b>

---

Licenciado a: Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E

Pag:1/1

www.sti.pt

## Anexo 7. Certificado de Curso de e-learning sobre Farmacovigilância

