

Resveratrol como modificador da resistência em *Staphylococcus aureus*

Experiência profissionalizante na vertente de Investigação,
Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária

Madalena Neves Santos

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

Orientador: Prof. Doutora Susana Margarida Paraíso Ferreira

outubro de 2022

Declaração de Integridade

Eu, Madalena Neves Santos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a39960 do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 06 / 10 / 2022

Madalena Neves Santos

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

A finalização da etapa mais marcante da minha vida deve a todos os intervenientes o mais profundo e sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, agradecer à minha orientadora Professora Doutora Susana Ferreira, por toda a ajuda e tempo dedicado em mim, pelo seu profissionalismo, conhecimentos e confiança que sempre me soube transmitir. Estou certa, de que não podia ter escolhido melhor orientadora.

Um agradecimento aos meus colegas de trabalho do laboratório de Microbiologia, pela entreaajuda que me prestaram ao longo deste período e pelas gargalhadas que partilhamos.

A toda a equipa de profissionais, quer dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, quer da Farmácia Moderna, pela confiança, autonomia e responsabilidade que me confiaram, assim como os inúmeros conhecimentos transmitidos.

Agradecer às minhas amigas que me acompanharam nestes últimos cinco anos, à Mariana, à Rita e à estrelinha Márcia, pela amizade, por todos os momentos que passamos juntas e pelos jantares e saídas desanuviadoras.

Por último não poderia deixar de agradecer à minha família. Aos meus pais, obrigado por me proporcionarem a melhor educação que poderia ter tido, por me apoiarem nas decisões que tomei e me darem a oportunidade de me dedicar a elas. Obrigada por sempre acreditarem em mim e nas minhas capacidades. À minha irmã, por estar sempre ao meu lado e me apoiar em tudo. E claro, como não podia deixar de ser, ao Francisco, namorado e melhor amigo, por todas as conversas motivacionais, conselhos, carinho, tolerância e confiança que me demonstrou todos os dias.

Um muito obrigado a todos!

Resumo

O presente trabalho contempla três capítulos que abordam cada um dos períodos de aprendizagem inseridos na unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo é respeitante ao trabalho de investigação laboratorial desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Este capítulo inclui uma breve introdução à emergência e propagação da resistência antimicrobiana, considerada uma ameaça importante à saúde pública a nível mundial. Entre os mecanismos de resistência bacteriana, as bombas de efluxo desempenham um papel na extrusão de diferentes moléculas, contribuindo assim para a resistência antimicrobiana. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é uma bactéria de Gram-positivo que pode apresentar resistência a vários antibióticos, para a qual NorA, uma bomba de efluxo predominante destas estirpes, é conhecida por promover resistência às fluoroquinolonas. Assim, a inibição desta bomba de efluxo pode modular a resistência em *S. aureus*, nomeadamente às fluoroquinolonas. Portanto, este estudo teve como principal objetivo averiguar a capacidade de um composto natural, o resveratrol, modular a resistência às fluoroquinolonas em *S. aureus*. Para tal, avaliou-se a atividade antimicrobiana e o efeito modulatório do resveratrol, tendo sido posteriormente analisada a capacidade de o resveratrol potenciar a acumulação de brometo de etídio em *S. aureus*. Além disso, estudou-se ainda o impacto do resveratrol na emergência de resistências e no prolongamento do efeito pós antibiótico. No seu conjunto, os resultados sugerem que o resveratrol modulou a resistência à norfloxacina, por inibição de NorA, aumentando a eficácia deste antibiótico contra *S. aureus*.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, que foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, no período de 7 de fevereiro a 25 de março de 2022, sob a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca. Ao longo do capítulo, são descritas as áreas e as respetivas funções dos farmacêuticos na farmácia hospitalar, mencionando-se igualmente as atividades realizadas durante o estágio.

O terceiro capítulo remete ao estágio em Farmácia Comunitária, que foi realizado na Farmácia Moderna do Tortosendo, no período de 28 de março a 24 de junho de 2022, sob a orientação da Dr.^a Maria Octávia Vaz e do Dr. Fernando Campos. Neste capítulo, é apresentado o modo de funcionamento da farmácia, a legislação que

regula o setor, as responsabilidades imputadas ao farmacêutico na prática da sua atividade profissional, assim como as tarefas e atividades desempenhadas durante o estágio.

Palavras-chave

Resistência; Sistema de efluxo; *Staphylococcus aureus*; Resveratrol; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

Abstract

The present work includes three chapters that address each of the learning periods included in the curricular unit "Internship" of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter concerns to the laboratory research work developed at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior. This chapter includes a brief introduction on the emergence and spread of antimicrobial resistance, considered a major threat to public health worldwide. Among the bacterial resistance mechanisms, active efflux pumps play a role in the extrusion of different molecules, thus contributing to antimicrobial resistance. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is a Gram-positive bacterium that can present resistance to various antibiotics, for which NorA, a predominant efflux pump of these strains, is known to promote resistance to fluoroquinolones. Thus, inhibition of this efflux pump may modulate resistance in *S. aureus*, namely to fluoroquinolones. Therefore, this study aimed to investigate the ability of a natural compound, resveratrol, to modulate fluoroquinolone resistance in *S. aureus*. To this purpose, the antimicrobial activity and the modulatory effect of resveratrol were evaluated, and the ability of resveratrol to inhibit ethidium bromide accumulation in *S. aureus* was subsequently also examined. In addition, the impact of resveratrol on the emergence of resistance and the prolongation of the post-antibiotic effect was also studied. Taken together, the results suggest that resveratrol modulated norfloxacin resistance by inhibiting of NorA, increasing the effectiveness of this antibiotic against *S. aureus*.

The second chapter relates to the internship in Hospital Pharmacy, which was held in the Pharmaceutical Services of the University Hospital Center of Cova da Beira, from February 7 to March 25, 2022, under the supervision of Dr. Maria Olímpia Fonseca. Throughout the chapter, the areas and respective functions of pharmacists in hospital pharmacy are described, as well as the activities carried out during the internship.

The third chapter refers to the internship in Community Pharmacy, which was held at the Pharmacy Moderna in Tortosendo, from March 28 to June 24, 2022, under the supervision of Dr. Maria Octávia Vaz and Dr. Fernando Campos. In this chapter, it is presented how the pharmacy works, the legislation that regulates the sector, the

responsibilities attributed to the pharmacist in the practice of his professional activity, as well as the tasks and activities performed during the internship.

Keywords

Resistance; Efflux system; *Staphylococcus aureus*; Resveratrol; Hospital Pharmacy; Community Pharmacy.

Índice

Capítulo 1: Resveratrol como modificador da resistência em <i>Staphylococcus aureus</i>	1
1. Introdução	1
1.1. Resistência de <i>Staphylococcus aureus</i> a antibióticos	3
1.1.1. Mecanismo de resistência a antibióticos	5
1.1.1.1. Bombas de efluxo	6
1.2. Inibidores de bombas de efluxo	8
2. Objetivos	10
3. Materiais e Métodos	11
3.1. Estirpes usadas no estudo	11
3.2. Armazenamento e preparação das estirpes	11
3.3. Agentes antimicrobianos	11
3.4. Análise da suscetibilidade de <i>S. aureus</i> aos agentes antimicrobianos	12
3.4.1. Difusão em disco	12
3.4.2. Determinação das concentrações mínimas inibitórias por microdiluição	12
3.5. Avaliação do efeito modulatório do resveratrol	13
3.6. Avaliação da acumulação de Brometo de Etídio	13
3.7. Avaliação do impacto do resveratrol na emergência de resistência	14
3.8. Avaliação do impacto do resveratrol no prolongamento do efeito pós antibiótico (EPA)	15
4. Resultados e Discussão	16
4.1. Análise da suscetibilidade de <i>S. aureus</i> aos agentes antimicrobianos	16
4.2. Avaliação do efeito modulatório do resveratrol	18
4.3. Ensaio da acumulação de Brometo de Etídio	20
4.4. Impacto do resveratrol na emergência de resistência	22
4.5. Impacto do resveratrol no prolongamento do EPA	22
5. Conclusões e Perspetivas futuras	24
6. Referências Bibliográficas	26
Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar	31
1. Introdução	31
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	32
2.1. Sistema de Aprovisionamento	33
2.2. Sistemas e Critérios de aquisição de medicamentos	34
2.2.1. Autorização de Utilização Excepcional	35

2.3.	Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	36
2.4.	Armazenamento	37
2.4.1.	Condições gerais de armazenamento	37
2.4.2.	Condições especiais de armazenamento	38
2.4.3.	Controlo de stocks e validades no armazém	39
3.	Distribuição	39
3.1.	Distribuição Tradicional/Clássica	40
3.2.	Reposição por stocks nivelados	40
3.2.1.	Distribuição por carregamento e troca de carros	41
3.2.2.	Distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™	41
3.3.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	43
3.4.	Distribuição a Doentes em Ambulatório	45
3.5.	Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial	50
3.5.1.	Medicamentos Hemoderivados	50
3.5.1.1.	Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia	51
3.5.1.2.	Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas	52
4.	Produção e Controlo: Farmacotecnia	53
4.1.	Preparações estéreis	54
4.1.1.	Reconstituição de fármacos citotóxicos	55
4.1.1.1.	Procedimento em caso de derrame de citotóxicos	59
4.1.2.	Preparação de Nutrição Parentérica	59
4.1.3.	Preparações Extemporâneas Estéreis	61
4.1.4.	Controlo microbiológico	61
4.2.	Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	62
4.3.	Reembalagem	64
5.	Informação e Atividades de Farmácia Clínica	65
5.1.	Farmacovigilância	68
5.2.	Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica	68
5.3.	Acompanhamento da visita médica	69
6.	Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	70
7.	Comissões técnicas	71
8.	Conclusão	73
9.	Referências Bibliográficas	74
	Capítulo 3: Estágio em Farmácia Comunitária	77
1.	Introdução	77
2.	Organização da Farmácia Moderna	77

2.1.	Localização geográfica e horário de funcionamento	77
2.2.	Instalações e organização	78
2.2.1.	Área de atendimento ao público	79
2.2.2.	Zona de receção de encomendas e armazenamento	80
2.2.3.	Laboratório	81
2.2.4.	Gabinete de atendimento personalizado	81
2.2.5.	Gabinete da direção técnica	81
2.3.	Ferramentas de informática	82
2.4.	Recursos Humanos	82
2.5.	Metodologia Kaizen	84
3.	Informação e Documentação Científica	84
4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	85
4.1.	Definição de conceitos	86
4.2.	Sistemas de classificação de medicamentos	87
5.	Aprovisionamento e Armazenamento	89
5.1.	Seleção de fornecedores e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde	89
5.2.	Receção e conferência de encomendas	91
5.3.	Armazenamento	92
5.4.	Controlo de prazos de validade	93
5.5.	Devoluções e reclamações	93
5.6.	Controlo de temperatura e humidade	94
6.	Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento	95
6.1.	Atendimento	95
6.2.	Farmacovigilância	97
6.3.	VALORMED	97
7.	Dispensa de medicamentos	98
7.1.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	98
7.1.1.	Receita Médica	99
7.1.2.	Regimes de participação	102
7.1.3.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial	104
7.1.4.	Entrega em proximidade de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar	105
7.2.	Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica - automedicação e indicação farmacêutica	106
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	108
8.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	108

8.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial	109
8.3.	Produtos dietéticos infantis	110
8.4.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	111
8.5.	Medicamentos de uso veterinário	112
8.6.	Dispositivos médicos	113
9.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia	114
10.	Preparação de medicamentos	117
10.1.	Medicamentos Manipulados	117
10.2.	Reconstituição de preparações extemporâneas	119
11.	Contabilidade e Gestão - Conferência de receituário e faturação	120
12.	Cartão saúde das Farmácias Portuguesas	121
13.	Outras atividades	122
14.	Conclusão	123
15.	Referências Bibliográficas	124
	Anexos	127

Lista de Figuras

- Figura 1** - Representação esquemática das principais famílias de bombas de efluxo. 7
- Figura 2** - Estrutura química do resveratrol. 9
- Figura 3** - Representação de placas de MHA com culturas das estirpes de *S. aureus* em estudo, exibindo halos de inibição aos agentes antimicrobianos ciprofloxacina e resveratrol. 17
- Figura 4** - Efeito do resveratrol na acumulação intracelular do BrEt, em *S. aureus* SA1199 (A), *S. aureus* SA1199B (norA ++) (B), NCTC 8325-4 (C) e *S. aureus* SAK1758 (Δ norA) (D). 21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Mecanismos de ação dos antibióticos.	4
Tabela 2 - Mecanismos de resistências bacterianas.	6
Tabela 3 - Concentração mínima inibitória (CMI, µg/mL) do resveratrol (RSV), norfloxacin (Nor) e brometo de etídio (BrEt), contra as estirpes de <i>S. aureus</i> em estudo.	18
Tabela 4 - Modulação da atividade antimicrobiana de norfloxacin e brometo de etídio, na ausência e presença de resveratrol ($1/4$ CMI), para as estirpes de <i>S. aureus</i> .	19
Tabela 5 - Frequência de mutação de <i>S. aureus</i> SA1199, na ausência e presença de resveratrol ($1/4$ CMI), para diferentes concentrações de norfloxacin.	22
Tabela 6 - EPA da norfloxacin (Nor) ou em combinação com resveratrol (RSV) em <i>S. aureus</i> SA1199B.	23

Lista de Acrónimos

ABC	Do inglês “ <i>Adenosine triphosphate-binding cassette</i> ”
AIM	Autorização de introdução no mercado
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistentes operacionais
ATC	Do inglês “ <i>Anatomical therapeutic chemical</i> ”
ATP	Adenosina trifosfato, do inglês “ <i>Adenosine triphosphate</i> ”
BPF	Boas Práticas em Farmácia Comunitária
BrEt	Brometo de Etídio
CAPS	Catálogo de aprovisionamento público da saúde
CAUL	Certificado de autorização de utilização do lote
CCCP	Carbonilcianeto m-clorofenil-hidrazona
CCI	Comissão de controlo da infeção
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CMI	Concentração mínima inibitória
CNFT	Comissão nacional de farmácia e terapêutica
CNP	Código nacional do produto
DCI	Denominação comum internacional
DCV	Doenças cérebro-cardiovasculares
DGAV	Direção geral de alimentação e veterinária
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
DMSO	Dimetilsulfóxido
DO _{600nm}	Densidade ótica num comprimento de onda de 600 nm
EPA	Efeito Pós Antibiótico
EPI	Equipamento de proteção individual
FDS	Do inglês “ <i>Fast Dispensing System</i> ”
FEFO	Do inglês “ <i>First expire, First out</i> ”
FGP	Formulário Galénico Português
FM	Farmácia Moderna
FNM	Formulário nacional de medicamentos
GAP	Gabinete de atendimento personalizado
GFT	Guia farmacoterapêutico

HEPA	Do inglês “ <i>High-Efficiency Particulate Air</i> ”
HTA	Hipertensão arterial
IBE	Inibidores de Bombas de Efluxo
IMC	Índice de massa corporal
MATE	Do inglês “ <i>Multidrug and toxic compound extrusion</i> ”
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MFS	Do inglês “ <i>Major facilitator superfamily</i> ”
MHA	Mueller Hinton Agar
MHB	Mueller Hinton Broth
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MRSA	<i>S. aureus</i> resistente a Meticilina, do inglês “ <i>Methicillin-resistant S. aureus</i> ”
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MUV	Medicamento de uso veterinário
Nor	Norfloxacina
NP	Nutrição Parentérica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PACE	Do inglês “ <i>Proteobacterial antimicrobial compound efflux</i> ”
PaβN	Fenilalanina-Arginina-Beta-Naftilamida, do inglês “ <i>phenylalanine-arginine beta-naphthylamide</i> ”
PBS	Tampão fosfato salino, do inglês “ <i>Phosphate buffered saline</i> ”
PIM	Preparação individualizada da medicação
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RND	Do inglês “ <i>Resistance-nodulation-cell-division</i> ”
RSV	Resveratrol
SC	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SMR	Do inglês “ <i>Small multidrug resistance</i> ”
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT	Técnico superior de diagnóstico e terapêutica

UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UFC	Unidades formadoras de colónias
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 1: Resveratrol como modificador da resistência em *Staphylococcus aureus*

1. Introdução

A descoberta dos antibióticos constitui um progresso inquestionável da medicina do século XX, no controlo e tratamento de infeções bacterianas. Contudo, a sua introdução na prática clínica e em diversas atividades humanas, conduziu ao surgimento de estirpes bacterianas resistentes, cujos mecanismos de resistência ainda não são totalmente compreendidos ^[1].

A emergência e propagação da resistência antimicrobiana é considerada uma ameaça importante à saúde pública a nível mundial, à qual Portugal não está alheio. Esta problemática surge quando os microrganismos (vírus, bactérias, fungos e parasitas) deixam de responder aos medicamentos aos quais anteriormente eram sensíveis, colocando em risco a eficácia da prevenção e do tratamento de um número cada vez maior de infeções ^[2-4].

Entre os fatores associados ao aumento da incidência de resistência a antibióticos, destacam-se a utilização inapropriada e indiscriminada de antibióticos na medicina humana e veterinária, a falta de informação da população, a utilização excessiva de antimicrobianos na agropecuária e a poluição do meio ambiente causada pelo despejo de resíduos de medicamentos no solo ou na água ^[5]. Como resultado, verifica-se um aumento da morbidade e mortalidade causadas por doenças infecciosas, tendo como consequências a diminuição da qualidade de vida e o aumento dos custos com a saúde e cuidados médicos ^[6].

De modo a tentar resolver e controlar os problemas relacionados com a resistência bacteriana, a descoberta de novos agentes antimicrobianos e modificadores da resistência torna-se fundamental ^[7]. Neste sentido, em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de doze famílias de agentes patogénicos prioritários, para os quais é urgentemente necessária a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos. A lista encontra-se dividida em três categorias distintas, nomeadamente em patogénicos críticos, de alta e média prioridade. Assim, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), a bactéria em estudo, encontra-se incluída na referida lista, na categoria de alta prioridade, uma vez que este agente se encontra diretamente relacionado com o meio comunitário e hospitalar, devido à sua elevada

capacidade de colonização, presença de fatores de virulência e desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos [8-10]. Esta bactéria de Gram-positivo pertence ao gênero *Staphylococcus*, que por sua vez, pertence à família *Staphylococcaceae*. Tal como o gênero indica, cresce com um perfil semelhante a um “cacho de uvas” [11,12]. Salienta-se ainda que apresenta capacidade de crescimento tanto em ambiente aeróbio como em ambiente anaeróbio e a sua temperatura de crescimento pode variar entre 18°C e 40°C [12].

O principal reservatório da espécie *S. aureus* é o ser humano, uma vez que coloniza as fossas nasais, nasofaringe, pele e intestinos de indivíduos saudáveis. Apesar de ser uma bactéria comensal, nos últimos anos as infecções causadas por este microrganismo têm vindo a aumentar de forma preocupante [9,13]. De um modo geral, o sucesso de *S. aureus* como agente patogénico encontra-se associado ao desenvolvimento de três síndromes: infecções cutâneas superficiais (feridas e abscessos), infecções profundas e sistémicas (osteomielite, endocardite, pneumonia e bacteremia) e síndrome toxémica (síndrome do choque tóxico, intoxicações alimentares, síndrome da pele escaldada) [14]. No que concerne aos fatores de virulência, esta bactéria desenvolveu alguns mecanismos e estratégias para escapar ao sistema imunológico humano, incluindo estruturas que permitem evitar a fagocitose, proteínas que permitem a aderência da bactéria aos tecidos do hospedeiro e produção de toxinas e enzimas hidrolíticas [12,15].

Relativamente à resistência aos antibióticos, encontra-se descrito na literatura que a primeira resistência descrita em *S. aureus* foi à penicilina. Dois anos depois da introdução da meticilina para tratar *S. aureus* resistente à penicilina, foi relatado *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês *Methicillin-resistant S. aureus*) [16]. Contudo, a resistência de *S. aureus* à meticilina implica a resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos. Além disso, as estirpes de MRSA são também vulgarmente resistentes a vários antibióticos de diferentes classes, incluindo macrólidos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas [8,17]. De facto, este microrganismo tem tido grande destaque, sendo uma das principais causas de infecções associadas aos cuidados de saúde em todo o mundo [18].

Na Europa, a percentagem de MRSA tem vindo a diminuir ao longo dos anos, tendo-se verificado uma redução significativa da sua prevalência de 19% para 16,4%, entre 2015 e 2018. Apesar desta evolução positiva, MRSA continua a ser um agente patogénico que causa alerta na Europa, uma vez que está associado a infecções bacterianas graves com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Para além disso,

alguns países continuam com frequências elevadas de MRSA, como é o caso de Portugal, com percentagens superiores a 25% [19].

Tendo em conta os aspetos referidos anteriormente, para controlar adequadamente as resistências à escala global é fundamental uma tomada de consciência generalizada, uma abordagem multidisciplinar, o reconhecimento e estudo do problema, tornando-se essencial a investigação nesta área [1].

1.1. Resistência de *Staphylococcus aureus* a antibióticos

Em 1928 foi descoberto o primeiro antibiótico, a penicilina, por Alexander Fleming [20]. Desde esta descoberta, vários estudos foram efetuados no sentido de desenvolver antibióticos eficazes no tratamento de infeções bacterianas [21]. Assim, em 1947, A. Waksman definiu antibiótico como “uma substância química, produzida por diversas espécies de microrganismos, que é capaz de inibir o crescimento e/ou destruir bactérias e outros microrganismos” [22]. De facto, os antibióticos podem apresentar duas funções distintas: uma ação bacteriostática, quando ocorre a inibição do crescimento bacteriano ou uma ação bactericida através da destruição de uma população bacteriana, atuando em processos vitais para a célula, resultando na morte celular [23]. Independentemente do local onde atua, um antibiótico é considerado ideal quando exerce a sua ação, por um lado, sem alterar a flora saprófita intestinal e, por outro, sem causar toxicidade no hospedeiro. Contudo, nem sempre a eficácia deste é atingida devido às resistências antimicrobianas que se desenvolvem [21]. Um exemplo demonstrativo dessa situação foi apresentado por Pantosti et al. (2007), que verificou que nos anos 40 do século XX, após a introdução da penicilina como medicamento, os isolados de *S. aureus* eram todos suscetíveis a este antibiótico. Contudo, hoje em dia, a grande maioria dos isolados de *S. aureus* adquiridos a nível hospitalar são resistentes à penicilina [17]. Assim sendo, é possível verificar a capacidade de adaptação das bactérias às condições que lhes são impostas ao longo do tempo, de forma a conseguirem sobreviver à ação dos antibióticos.

Relativamente aos antibióticos disponíveis no mercado, estes podem ser classificados de acordo com os diversos mecanismos de ação que apresentam. Em termos gerais, as diferentes classes de antibióticos atuam sobre as bactérias em alvos específicos do metabolismo bacteriano, através da inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese de proteínas, inibição da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), inibição da síntese do ácido ribonucleico (RNA), inibição da síntese do ácido fólico e modificação da membrana bacteriana [24], tal como representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Mecanismos de ação dos antibióticos. Adaptado de Alanis, 2005.

Mecanismo de ação	Exemplos de classes de antibióticos
Inibição da síntese da parede celular	Beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos) Glicopéptidos Lipopeptídeos cíclicos (daptomicina)
Inibição da síntese de proteínas	Tetraciclinas Aminoglicosídeos Oxazolidononas (linezolida) Streptograminas (quinupristina/dalfopristina) Cetolidos Macrólidos Lincosamidas
Inibição da síntese do DNA	Fluoroquinolonas
Inibição da síntese do RNA	Rifampicina
Inibição da síntese do ácido fólico	Sulfonamidas, Trimetoprim
Modificação da membrana bacteriana	Polimixinas (polimixina B e colistina)
Outros mecanismos	Metronidazol

Destacando as fluoroquinolonas, a classe de antibióticos em estudo, estas são assim designadas devido à adição de uma molécula de flúor na região do carbono-6 na molécula base das quinolonas. Esta classe de antibióticos apresenta um amplo espectro de atividade contra as bactérias de Gram-negativo e uma ação limitada contra bactérias de Gram-positivo [25,26]. No que concerne ao mecanismo de ação, estes antibióticos atuam através da inibição de enzimas topoisomerases envolvidas na síntese do DNA bacteriano, especificamente a DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. A DNA girase, codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*, é a enzima responsável por induzir o superenrolamento negativo no DNA, enquanto a topoisomerase IV, codificada pelos genes *parC* e *parE*, está envolvida no relaxamento e separação do DNA. Assim, ao interferirem com o enrolamento do DNA, impedem a sua replicação e transcrição [25,27].

As fluoroquinolonas têm sido utilizadas para tratar uma grande variedade de infecções, incluindo infecções gonocócicas, osteomielite, infecções entéricas, infecções das vias respiratórias, entre outras. Contudo, como resultado do seu amplo espectro de atividade e utilização tem-se verificado o desenvolvimento de resistências bacterianas a estes agentes [25]. Até ao momento, foram estabelecidos dois mecanismos de resistência associados a esta classe de antibióticos: mutações nos alvos de ação das fluoroquinolonas, e diminuição da sua acumulação no interior das bactérias, devido a uma sobreexpressão dos sistemas de efluxo [25,28].

1.1.1. Mecanismo de resistência a antibióticos

Durante os últimos anos, o aumento da prevalência de resistência antimicrobiana tem vindo a ser atribuída à pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos, que tem sofrido uma expansão muito acelerada devido à utilização inadequada destes fármacos. Além disso, existe uma correlação muito clara entre um maior consumo de antibióticos e níveis mais elevados de resistência antimicrobiana [29,30]. Por conseguinte, diversos estudos têm-se dedicado à determinação dos mecanismos que levam as bactérias a adquirirem resistência aos antibióticos.

A resistência aos antibióticos pode ser intrínseca (natural) às bactérias, quando associada à presença de estruturas responsáveis pela resistência das bactérias. Por outro lado, considera-se uma resistência adquirida, quando originada a partir de mutações nos próprios genes ou pela aquisição horizontal de genes de resistência de outras bactérias, garantido a sua sobrevivência na presença destes agentes [20,24,31]. Para além da informação genética que vai conferir diferentes capacidades de resistência às bactérias, as diferenças estruturais na parede celular como, por exemplo, serem bactérias de Gram-negativo ou de Gram-positivo podem influenciar a eficácia dos antibióticos [32].

O material genético mutado pode propagar-se entre as bactérias, verticalmente, aquando da sua replicação ou, horizontalmente, por diferentes mecanismos de transferência genética, tais como, conjugação, transformação e transdução. Contudo, independentemente do modo de transferência genética, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos ocorre apenas quando há expressão do gene e a respetiva produção de um efeito biológico, resultando na perda de atividade do agente antimicrobiano [24,31]. Estes mecanismos biológicos podem ser resumidos através de algumas vias, nomeadamente: destruição ou transformação dos antibióticos, alteração no local de ação dos antibióticos, o efluxo ativo de antibióticos, através de proteínas de membrana e a diminuição do influxo de antibióticos, por alteração na permeabilidade da membrana celular ou da expressão de canais proteicos (porinas) (Tabela 2) [24,32,33]. De notar que estes processos podem ocorrer simultaneamente [34].

Tabela 2 - Mecanismos de resistências bacterianas. Adaptado de Alanis, 2005, Petchiappan, 2017 e Blair, 2015 [24,32,33].

Mecanismo biológico de resistência	Exemplos de classes de antibióticos identificados
<p>Destruição ou transformação dos antibióticos</p> <p>As bactérias produzem enzimas que quimicamente destroem ou modificam o antibiótico tornando-o inativo contra as bactérias.</p>	Beta-lactâmicos
<p>Alterações no local ativo dos antibióticos</p> <p>As bactérias alteram o recetor ou o alvo intracelular do antibiótico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modificação na conformação das proteínas penicilina-ligantes; • Alterações ribossomais; • Modificações da DNA-girase. 	<p>Penicilinas</p> <p>Aminoglicosídeos, Macrólidos, Tetraciclinas</p> <p>Fluoroquinolonas</p>
<p>Efluxo ativo de antibióticos</p> <p>As bactérias expulsam o antibiótico para o meio extracelular, impedindo a obtenção de concentrações intracelulares eficazes.</p>	Tetraciclinas, Macrólidos, Fluoroquinolonas
<p>Diminuição do influxo de antibióticos</p> <p>Os antibióticos podem atravessar a membrana externa através da sua difusão por canais proteicos denominados porinas, conseguindo, assim, entrar na célula. Se ocorrer uma redução na expressão de porinas ou mutações nos genes destas, leva a um decréscimo na entrada do antibiótico na bactéria, tornando-o ineficaz.</p>	Cefalosporinas

S. aureus foi uma das primeiras espécies bacterianas a desenvolver resistência a múltiplos antibióticos, incluindo resistência a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, macrólidos, lincosamidas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, estreptomicina, tetraciclinas, entre outros [8]. Neste sentido, um melhor conhecimento dos mecanismos de resistência associados a *S. aureus*, poderá contribuir para melhorar estratégias de prevenção, controlo e tratamento das infeções associadas [15].

1.1.1.1. Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de membrana, cuja expressão proporciona o desenvolvimento de resistência bacteriana e possível evolução de resistência a múltiplos antimicrobianos, uma vez que estas transportam ativamente os antibióticos e outros compostos para o meio extracelular, de forma a reduzir as suas concentrações intracelulares [9,13]. Este mecanismo afeta todas as classes de antibióticos, no entanto, apresenta maior eficácia na presença de macrólidos, penicilinas, tetraciclinas e fluoroquinolonas [13].

As bombas de efluxo categorizam-se em várias famílias de transportadores, tais como: ABC (do inglês *adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette*); MATE (do inglês *multidrug and toxic compound extrusion*); MFS (do inglês *major facilitator superfamily*); RND (do inglês *resistance-nodulation-cell-division*); SMR (do inglês *small multidrug resistance*) e PACE (do inglês *proteobacterial antimicrobial compound efflux*) [35]. As bombas de efluxo da família ABC atuam por hidrólise de ATP, enquanto as restantes funcionam por troca de prótons [36], tal como demonstrado na Figura 1.

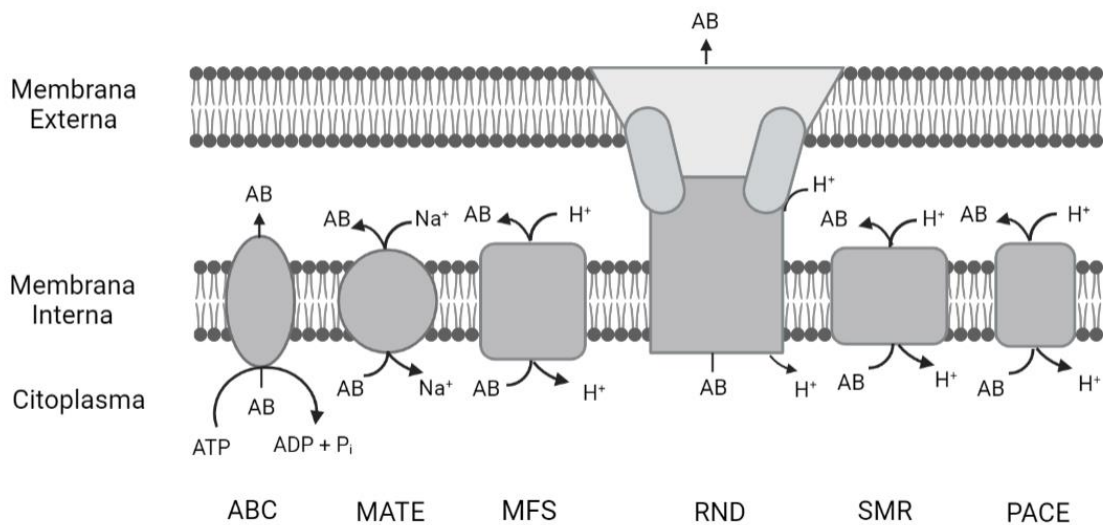


Figura 1 - Representação esquemática das principais famílias de bombas de efluxo. A maioria dos transportadores de efluxo estão incorporados na membrana interna, e utilizam como fonte de energia a força motriz de prótons, com exceção da superfamília ABC, que depende da hidrólise de ATP. AB (Antibiótico). Adaptado de Kornelsen & Kumar, 2021 e Kumar & Schweizer, 2005 [35,37].

Os sistemas de efluxo da superfamília RND apenas estão presentes em bactérias de Gram-negativo, enquanto os restantes podem ser encontrados em bactérias de Gram-negativo e Gram-positivo. De forma geral, as bactérias de Gram-negativo têm um mecanismo de resistência mais complexo que as bactérias de Gram-positivo, devido à estrutura do seu revestimento celular [37,38].

Na família MFS, os transportadores promovem o uniporte, o simporte de soluto/catião, o antiporte de soluto/H⁺ ou o antiporte soluto/soluto. Estes transportadores estão envolvidos no transporte de açúcares, metabolitos, aniões e fármacos [37]. Dentro desta família, as bombas de efluxo mais estudadas em bactérias de Gram-positivo são a NorA (*S. aureus*) e PmrA (*Streptococcus pneumoniae*) [38,39]. A bomba de efluxo NorA, expressa em *S. aureus*, é frequentemente estudada e tem sido reconhecida na resistência a vários compostos e antibióticos, nomeadamente

quinolonas e fluoroquinolonas, incluindo norfloxacina e ciprofloxacina [8,9,38]. Além disso, está envolvida no efluxo de corantes (acridina), brometo de etídio (BrEt) e biocidas [8]. De acordo com um estudo, constatou-se que NorA foi sobreexpressa em 43% das estirpes resistentes de *S. aureus* [40].

Assim, como forma de contornar este mecanismo de resistência, alguns investigadores propuseram o estudo e investigação de inibidores de bombas de efluxo (IBE), de modo a melhorar o espectro de atividade dos antibióticos [41].

1.2. Inibidores de bombas de efluxo

Os IBE são substâncias que inibem os sistemas de efluxo e impossibilitam o efluxo de compostos através destas proteínas. Neste sentido, são considerados potenciais agentes terapêuticos na promoção da suscetibilidade das estirpes resistentes a antibióticos [38,42].

Diversas substâncias têm sido propostas como potenciais IBE, contudo, a maioria dessas substâncias apresentam elevada toxicidade para o organismo hospedeiro ou não cumprem os requisitos necessários para serem consideradas IBE ideais [9]. Tendo em conta esse aspeto, alguns compostos naturais, incluindo extratos de plantas, óleos essenciais e seus compostos isolados têm sido relatados como excelentes alternativas na inversão dos mecanismos de resistência bacteriana [9,13]. Alguns exemplos destas substâncias são a timoquinona, a tetrandrina, as cumarinas, ou mesmo o resveratrol, entre outros [43,44]. Outras substâncias conhecidas como IBE são o carbonilcianeto *m*-clorofenil-hidrazona (CCCP), o fenilalanina-arginina-beta-naftilamida (PaβN), o dinitrofenol (DNP) e a reserpina [45,46].

Relativamente ao composto natural em estudo, o resveratrol (trans-3,4,5'-trihidroxiestilbeno) (Figura 2) é uma fitoalexina predominantemente encontrada, na natureza, em diversas plantas e na película das uvas (*Vitis vinifera*), estando presente em menores quantidades em amoras, mirtilos, amendoins, entre outros. O vinho tinto é a fonte mais comum, sendo o resveratrol libertado da película das uvas durante a sua produção [47-49]. Este composto natural é produzido em resposta a stress abiótico ou biótico, como diversos microrganismos fitopatogénicos, substâncias nocivas ou radiação ultravioleta [49,50].

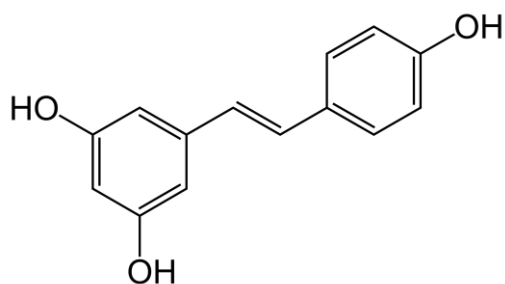


Figura 2 - Estrutura química do resveratrol.

Estudos prévios indicam que o resveratrol apresenta uma série de propriedades benéficas para a saúde humana, entre as quais as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antienvhecimento, antidiabéticas, antiateroscleróticas, alguns efeitos cardioprotetores e atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos e leveduras [44,51]. Alguns estudos referem que, para além das características anteriormente mencionadas, este composto pode atuar como um IBE, tal como demonstrado por Hwang et al., no sistema de efluxo AcrAB-TolC de *Escherichia coli* [44] e Ferreira et al., em espécies de *Arcobacter* [50].

Por conseguinte, o facto de o resveratrol apresentar inúmeras propriedades e potencial capacidade de inibição de bombas de efluxo, torna interessante a avaliação do seu efeito modulatório na resistência às fluoroquinolonas, em *S. aureus*.

2. Objetivos

A espécie *S. aureus* exibe uma elevada capacidade de adaptação às condições ambientais e desenvolve rapidamente resistência aos antibióticos. Um dos mecanismos, pertinente para este estudo e envolvido no aumento da resistência a diversos agentes antimicrobianos, é o efluxo ativo de antibióticos. Assim, diversos estudos têm vindo a focar-se na procura de IBEs da NorA de *S. aureus*, uma bomba de efluxo relevante para a resistência a antibióticos desta espécie, nomeadamente fluoroquinolonas.

Apesar de alguns trabalhos de investigação demonstrarem o papel do resveratrol na capacidade de inibição de bombas de efluxo em algumas estirpes, na literatura não existem dados relativos ao efeito deste composto na bomba de efluxo NorA de *S. aureus*.

Desta forma, este trabalho de investigação teve como objetivo geral esclarecer o efeito modulatório do resveratrol na resistência às fluoroquinolonas em *S. aureus*, com foco na bomba de efluxo NorA.

Para tal, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

1. Avaliar a atividade antimicrobiana do resveratrol;
2. Avaliar o efeito modulatório do resveratrol na resistência de *S. aureus* às fluoroquinolonas;
3. Analisar a capacidade de o resveratrol potenciar a acumulação de BrEt em *S. aureus*;
4. Estudar o impacto do resveratrol na emergência de resistências;
5. Avaliar o impacto do resveratrol no prolongamento do efeito pós antibiótico.

3. Materiais e Métodos

3.1. Estirpes usadas no estudo

No decorrer desta investigação, foram utilizadas quatro estirpes bacterianas de *S. aureus*. A estirpe de *S. aureus* SA1199B (norA++), que exibe resistência à norfloxacina através da sobreexpressão do sistema de efluxo NorA e a sua estirpe nativa SA1199. Por outro lado, também se utilizou a estirpe de *S. aureus* SAK1758 (Δ norA), que apresenta uma deleção no gene *norA* e a sua estirpe nativa NCTC 8325-4. As estirpes foram gentilmente cedidas pela Professora Doutora Lorena Tuchscher de Hauschopp do Instituto de Microbiologia Médica do Hospital Universitário de Jena, Alemanha.

3.2. Armazenamento e preparação das estirpes

As estirpes bacterianas utilizadas foram preservadas em tubos criogénicos contendo meio Brain Heart Infusion (BHI), com 20% (v/v) de glicerol a uma temperatura de -80 °C. Previamente à sua utilização, as estirpes foram descongeladas e inoculadas em placas de Mueller Hinton Agar (MHA) (Liofilchem, Itália) e incubadas a 37 °C, durante 24 horas em condições de aerobiose. Após incubação, as placas inoculadas foram guardadas a 4 °C até utilização, por um período máximo de duas semanas.

3.3. Agentes antimicrobianos

No decorrer deste trabalho utilizaram-se vários agentes antimicrobianos, nomeadamente o resveratrol (TCI Europe, Bélgica), a norfloxacina (Alfa Aesar, Alemanha) e o BrEt (Fisher Scientific, Bélgica). O resveratrol, o composto em estudo, foi dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO), numa concentração de 32 mg/mL. A norfloxacina, o antibiótico usado, foi dissolvido em água Mili-Q estéril basificada com hidróxido de sódio (NaOH), numa concentração de 10 mg/mL. O BrEt, um substrato conhecido da bomba de efluxo, continha uma concentração de 10 mg/mL. De notar que o resveratrol e o BrEt exigem condições de armazenamento especiais, uma vez que são fotossensíveis.

3.4. Análise da suscetibilidade de *S. aureus* aos agentes antimicrobianos

3.4.1. Difusão em disco

Inicialmente, para determinar a suscetibilidade de *S. aureus* aos agentes antimicrobianos em estudo, foi utilizado o método de difusão em disco, um método qualitativo que permite verificar se as estirpes são sensíveis, intermédias ou resistentes aos agentes antimicrobianos.

Assim, as diferentes estirpes em estudo foram inoculadas em meio MHA e incubadas a 37 °C durante 24 horas. A partir desta cultura, procedeu-se à suspensão das bactérias numa solução salina de cloreto de sódio (NaCl) a 0,85% (p/V) ajustando a turbidez das suspensões celulares a aproximadamente 0,5 unidades McFarland. Esta suspensão celular foi usada para inoculação, em três direções, em placas de MHA, com uma zaragatoa. Um disco com ciprofloxacina, 5 µg (Bio-Rad, USA) e dois discos de celulose de 6 mm, carregados com 10 µL de resveratrol (32 mg/mL) ou com 10 µL de DMSO, foram colocados sobre a superfície do meio inoculado, e as placas foram incubadas durante 24 horas a 37 °C.

3.4.2. Determinação das concentrações mínimas inibitórias por microdiluição

Para avaliar a atividade antimicrobiana de um determinado composto é necessário determinar a sua concentração mínima inibitória (CMI), que se define como a menor concentração para a qual o antibiótico ou antimicrobiano não permite crescimento visível do microrganismo. Este é um parâmetro fundamental na determinação da suscetibilidade de microrganismos a novos antibióticos e antimicrobianos em estudo [52].

Neste trabalho foi determinada a CMI do resveratrol, norfloxacina e BrEt para as estirpes de *S. aureus* nativas e mutadas, através do método de microdiluição em placas de 96 poços, de acordo como descrito na norma CLSI, 2022 [53]. Deste modo, numa microplaca de 96 poços, foram feitas diluições sucessivas de 1:2 de cada composto em estudo, em meio Mueller Hinton Broth (MHB) (Liofilchem, Itália), num volume de 50 µL. A suspensão bacteriana foi preparada tal como descrito no ponto 3.4.1., ajustada a 0,5 unidades McFarland e posteriormente, diluída em meio MHB, de modo a obter-se uma suspensão celular com aproximadamente 10⁶ unidades formadoras de colónias (UFC/mL). Posteriormente, 50 µL desta suspensão foram adicionados a cada poço, obtendo um volume final de 100 µL, e uma concentração

celular final de aproximadamente 5×10^5 UFC/mL. O intervalo de concentração dos compostos em estudo foi ajustado de acordo com a suscetibilidade das estirpes.

Como controlo de crescimento foram usados poços com 50 μ L de meio MHB e 50 μ L de inóculo e como controlo de esterilidade utilizou-se 100 μ L de meio de cultura. As placas foram incubadas a 37°C durante 24 horas e a CMI foi determinada por observação a olho nu da turbidez dos poços e subsequente verificação do resultado através da avaliação da densidade ótica a um comprimento de onda de 600 nm (DO_{600nm}), utilizando um leitor de microplacas. Os ensaios foram realizados em duplicado, sendo executados pelo menos três ensaios independentes.

3.5. Avaliação do efeito modulatório do resveratrol

Para avaliar a capacidade do resveratrol modular a resistência de *S. aureus* à norfloxacina, procedeu-se à determinação da CMI do antibiótico em estudo e do BrEt, um substrato conhecido da bomba de efluxo NorA, na presença de concentrações sub-inibitórias ($\frac{1}{4}$ CMI) de resveratrol. Considera-se um efeito modulatório positivo, quando ocorre a diminuição do valor da CMI de base da norfloxacina e do BrEt. Este ensaio tem sido amplamente aplicado na identificação de potenciais IBE [34].

Assim, numa microplaca de 96 poços, para um volume final de 100 μ L, foram executadas diluições sucessivas de 1:2 dos compostos em estudo em meio MHB, num volume de 25 μ L, sendo posteriormente adicionado 25 μ L de resveratrol em concentrações sub-inibitórias (concentração final $\frac{1}{4}$ CMI) e 50 μ L de inóculo, preparado de acordo com o descrito no ponto 3.4.2.. Como controlo negativo utilizaram-se poços com meio MHB e como controlo positivo, poços contendo meio e inóculo. Foram ainda feitos controlos para a atividade antimicrobiana do resveratrol de forma a garantir que a concentração testada não inibia o crescimento da bactéria. Posto isto, os resultados foram observados após incubação das placas durante 24 h a 37 °C, considerando-se a CMI como a concentração mais baixa de cada composto testado, na presença de resveratrol, que inibiu o crescimento bacteriano. Os ensaios foram realizados em duplicado, sendo executados pelo menos três ensaios independentes.

3.6. Avaliação da acumulação de Brometo de Etídio

De modo a avaliar a influência do resveratrol na acumulação intracelular de compostos de *S. aureus*, foi analisada a acumulação do fluorocromo BrEt, tal como descrito por Espinoza et al, (2019) efetuando algumas alterações. Para tal, as estirpes

em estudo cresceram durante 24 horas em placas de MHA e o inóculo foi posteriormente usado para iniciar uma cultura de 16 horas em MHB, a 37°C com agitação de 250 rpm. Posto isto, iniciou-se uma cultura em MHB, com uma DO_{600nm} inicial de 0,005, a qual foi incubada nas mesmas condições anteriores e prolongada até atingirem uma DO_{600nm} de 0,6, correspondente à fase exponencial de crescimento. De seguida, alíquotas das culturas foram centrifugadas a 10000 ×g durante três minutos, o depósito celular recuperado foi lavado com tampão fosfato salino (PBS, do inglês *Phosphate buffered saline*) (pH=7,2) duas vezes e a DO_{600nm} da suspensão celular foi ajustada para 0,3. O depósito celular foi depois ressuscitado numa solução de PBS com glucose a 0,6% (v/v).

Numa microplaca de 96 poços preta de fundo claro para fluorescência foi adicionado 95 µL de suspensão celular e PBS com glucose a 0,6% (v/v) em cada poço, para obter um volume final de 200 µL, após adição dos compostos. De seguida, foi adicionado resveratrol a uma concentração final de ¼ CMI, e/ou BrEt e CCCP, a uma concentração final de 2 µg/mL e 1,25 µg/mL, respetivamente. O CCCP, um conhecido IBE foi utilizado neste ensaio como controlo positivo e o DMSO como controlo de solvente. Por último, como controlos foram usados poços com cada composto e PBS com glucose a 0,6% (v/v), poços com inóculo e PBS com glucose a 0,6% (v/v), e poços contendo apenas PBS com glucose a 0,6% (v/v).

A fluorescência foi monitorizada por um fluorímetro de microplacas (excitação 530 nm e emissão 580 nm) a 37°C, a cada três minutos, durante um período de 1 hora. Os ensaios foram realizados em duplicado, sendo executados pelo menos três ensaios independentes.

3.7. Avaliação do impacto do resveratrol na emergência de resistência

No sentido de avaliar o impacto do resveratrol na emergência de resistência à norfloxacin em *S. aureus*, realizou-se o ensaio de acordo com Singh et al. (2017), com pequenas alterações.

A estirpe *S. aureus* SA1199 cresceu durante 24 horas em placa de MHA, a biomassa celular obtida foi depois suspensa e diluída em solução salina (NaCl, 0,85% (m/V)), a ~10¹⁰ UFC/mL. De seguida, 0,1 mL de suspensão celular foram espalhados em placas de MHA suplementadas com 4×, 8× e 16× CMI de norfloxacin na presença e ausência de concentrações sub-inibitórias de resveratrol (50 µg/mL). A contagem das

células viáveis foi realizada por diluições sucessivas a partir da suspensão celular, seguida da transferência de 10 µL de cada diluição para placas com meio MHA, para posterior contagem das UFC/mL.

Os resultados foram observados após incubação das placas a 37 °C, durante 48 horas, onde o número de colônias foi contado e a frequência de mutação foi calculada. A frequência de mutação foi determinada através da proporção entre o número de colônias que aparecem nas placas suplementadas com norfloxacin ou norfloxacin em combinação com o resveratrol e o total de colônias (UFC/mL) plaqueadas. Foram executados pelo menos três ensaios independentes.

3.8. Avaliação do impacto do resveratrol no prolongamento do efeito pós antibiótico (EPA)

Para avaliar o impacto do resveratrol no prolongamento do EPA, realizou-se o ensaio de acordo com Kalia et al. (2012), efetuando algumas alterações.

Começou-se por preparar vários erlenmeyers, cada um com 5 mL de meio MHB contendo diferentes concentrações de norfloxacin (0,25×, 0,5× e 1× CMI) na presença e ausência de concentrações sub-inibitórias de resveratrol (50 µg/mL). De seguida, um inóculo de *S. aureus* SA1199B com 0,5 unidades McFarland foi preparado (tal como descrito no ponto 3.4.2.) e adicionado 50 µL em cada condição. Posto isto, os erlenmeyers foram incubados durante duas horas a 37 °C, com agitação de 250 rpm. Passado o tempo de incubação, foram recolhidas alíquotas de 5 µL para vários tubos de ensaio, cada um com 5 mL de MHB (diluição 1:1000). Posteriormente, as contagens de viabilidade foram determinadas em placas de MHA, às 0 horas e a cada 1 hora, até o tubo controlo, contendo meio e inóculo, ficar turvo. As placas de MHA foram incubadas a 37 °C, durante 48 horas.

O EPA foi definido pela fórmula $EPA = T - C$, onde (T) representa o tempo de crescimento da cultura exposta e (C) representa o controlo não exposto, em que há um aumento do crescimento da população em 1 log₁₀ UFC/mL, após a exposição da estirpe SA1199B aos agentes antimicrobianos [54]. Foram executados pelo menos três ensaios independentes.

4. Resultados e Discussão

O aumento da resistência aos antibióticos das diversas classes tem sido observado em diversas bactérias, para as quais *S. aureus* não é exceção. Por conseguinte, o estudo de potenciais mecanismos de resistência, nomeadamente a extrusão de antibióticos através de bombas de efluxo é fundamental [9]. Nesta linha, na tentativa de encontrar uma solução capaz de reverter ou diminuir esta problemática, os compostos com potencial para inibir as bombas de efluxo podem apresentar-se como uma abordagem útil [54]. Considerando os compostos naturais, este estudo focou-se no resveratrol, uma vez que na literatura existem dados relativos ao potencial deste inibir sistemas de efluxo em bactérias de Gram-negativo [44,50]. Assim, procedeu-se ao seu estudo na modulação de resistência às fluoroquinolonas por *S. aureus*, com foco num sistema de efluxo (NorA) do tipo MFS.

4.1. Análise da suscetibilidade de *S. aureus* aos agentes antimicrobianos

Com o intuito de avaliar a suscetibilidade das quatro estirpes bacterianas em estudo, ao resveratrol e a fluoroquinolonas, começou-se por realizar o método de difusão em disco. Este método apresenta como principais vantagens a sua simplicidade, os baixos custos e a facilidade de reprodutibilidade [55].

De um modo geral, ao analisar na Figura 3 os halos de inibição formados, é possível verificar que a ciprofloxacina e o resveratrol apresentam atividade antimicrobiana frente às estirpes de *S. aureus*. Contudo, é notório que essa mesma atividade é variável tanto entre os dois agentes antimicrobianos, como entre as diferentes estirpes. Efetivamente, verificou-se que para a ciprofloxacina, a estirpe *S. aureus* SA1199B apresentou um halo de inibição menor em relação à sua nativa, ou seja, a estirpe *S. aureus* SA1199B não demonstrou ser tão sensível ao antibiótico quanto a estirpe *S. aureus* SA1199. Este resultado pode ser justificado pelo facto de *S. aureus* SA1199B sobreexpressar o sistema de efluxo NorA, contribuindo para um perfil de resistência ao antibiótico. Contudo, quando na presença de resveratrol, os achados foram opostos aos anteriores, uma vez que, *S. aureus* SA1199B apresentou um halo de inibição maior em relação à sua nativa, demonstrando ser mais sensível a este agente antimicrobiano.

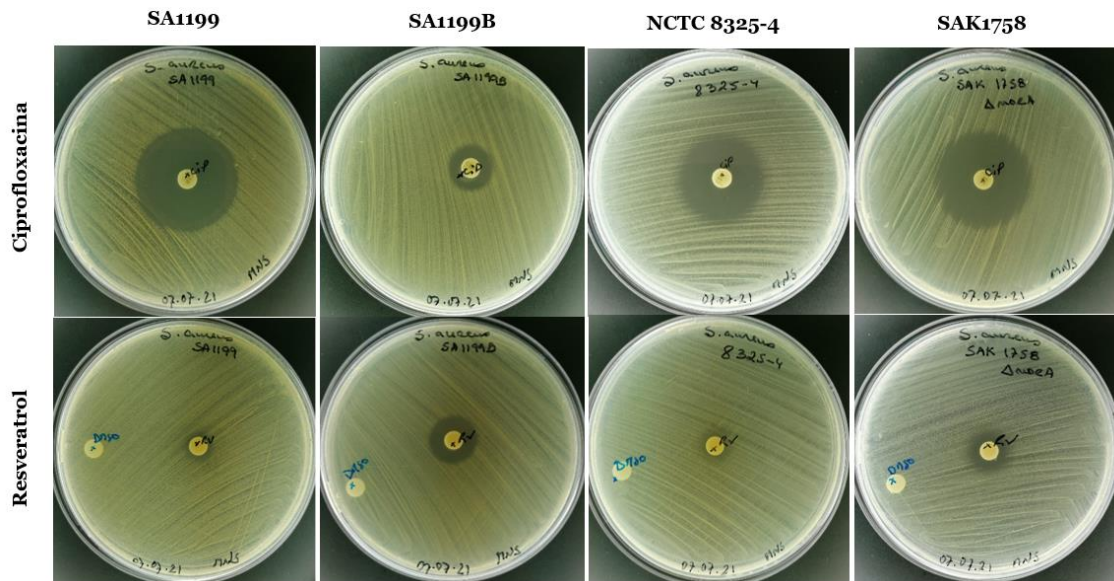


Figura 3 - Representação de placas de MHA com culturas das estirpes de *S. aureus* em estudo, exibindo halos de inibição aos agentes antimicrobianos ciprofloxacina e resveratrol. Também foi realizado um controlo com DMSO.

Relativamente à estirpe *S. aureus* SAK1758, verificou-se que tanto para a ciprofloxacina como para o resveratrol, a mesma apresentou halos de inibição maiores em relação à sua nativa NCTC 8325-4, demonstrando a sua sensibilidade aos agentes antimicrobianos. De destacar que este resultado poderá ser justificado pelo facto de *S. aureus* SAK1758 apresentar uma deleção no gene *norA*.

No que toca ao controlo de DMSO, o solvente utilizado para a dissolução do resveratrol, não se verificou qualquer inibição de crescimento ao redor dos discos.

De seguida, para uma avaliação antimicrobiana mais exata e precisa determinou-se a CMI do resveratrol, da norfloxacina e do BrEt, através da técnica de microdiluição (Tabela 3). Tomando em conta os resultados da Figura 3, com os obtidos através da técnica de microdiluição (Tabela 3), torna-se possível correlacionar o tamanho do halo de inibição com a CMI dos agentes antimicrobianos. De notar que, na presença de resveratrol, a estirpe *S. aureus* SA1199B apresentou um halo de inibição maior, relativamente à sua nativa SA1199, o que correspondeu na determinação da CMI a um valor menor. Quanto à estirpe *S. aureus* SAK1758, esta apresentou uma CMI de resveratrol menor do que a sua nativa NCTC 8325-4, correlacionado-se com o maior halo observado.

Tabela 3 - Concentração mínima inibitória (CMI, µg/mL) do resveratrol (RSV), norfloxacina (Nor) e brometo de etídio (BrEt), contra as estirpes de *S. aureus* em estudo.

Estirpes Bacterianas	CMI (µg/mL)		
	RSV	Nor	EtBr
SA1199 (nativa)	200	0,25	2
SA1199B (norA++)	100	32	16
NCTC 8325-4 (nativa)	400	0,25	2
SAK1758 (Δ norA)	200	0,125	0,25

De acordo com Muniz et al. (2021), os compostos que apresentem valores de CMI inferiores a 1024 µg/mL, possuem atividade antimicrobiana clinicamente relevante [13]. Neste sentido, através da análise de resultados na Tabela 3, tal situação foi encontrada, sendo perceptível que o resveratrol apresenta uma potente atividade antimicrobiana. Um estudo de Nøhr-Meldgaard et al. (2018), determinou a CMI do resveratrol para algumas bactérias de Gram-positivo e negativo. Entre as bactérias de Gram-positivo, foram analisadas diferentes estirpes de *S. aureus*, sendo que os valores das CMIs do resveratrol variaram entre 128-512 µg/mL [56]. Neste sentido, este composto apresentou atividade antimicrobiana relevante, indo de encontro aos resultados descritos anteriormente.

No caso da norfloxacina e do BrEt, que são substratos do sistema de efluxo em estudo, destaca-se um aumento da CMI destes compostos para a estirpe que sobreexpressa o sistema (*S. aureus* SA1199B), e no caso oposto (*S. aureus* SAK1758) há uma ligeira diminuição. Estes resultados vão de encontro ao expectável, correlacionando-se com a expressão da NorA, tal como verificado anteriormente num estudo de Muniz et al. (2021) [13].

4.2. Avaliação do efeito modulatório do resveratrol

Após a determinação da CMI de cada composto, procedeu-se à avaliação do efeito modulatório do resveratrol na resistência de *S. aureus* às fluoroquinolonas, através da determinação da CMI do antibiótico, na presença e ausência de concentrações sub-inibitórias de resveratrol ($\frac{1}{4}$ CMI). Salienta-se que é recomendado o uso de concentrações sub-inibitórias para evitar possíveis resultados falso-positivos [57].

Como resultado, segundo a Tabela 4, verificou-se que, na presença de resveratrol ocorreu uma redução da CMI da norfloxacina de 0,25 para 0,125 µg/mL

(reduziu 2 vezes) em *S. aureus* SA1199 e em *S. aureus* NCTC 8325-4, de 32 para 2 µg/mL (16 vezes) em *S. aureus* SA1199B e em *S. aureus* SAK1758 não se verificou qualquer redução da CMI da norfloxacina. Assim, de um modo geral, a presença de resveratrol levou a uma redução da CMI da norfloxacina, indicando que o resveratrol modulou a resistência bacteriana das estirpes em estudo. Considerando que o BrEt é um reconhecido substrato de bombas de efluxo, este composto foi utilizado na avaliação da modulação destes sistemas. Desta forma, ao substituir o antibiótico, pelo BrEt, o efeito modulatório também foi encontrado, sugerindo que o resveratrol atua por inibição do sistema de efluxo.

Dentro dos resultados, destaca-se o efeito modulador para a estirpe *S. aureus* SA1199B, uma vez que apresentou uma redução da CMI da norfloxacina em 16 vezes. O facto desta estirpe sobreexpressar a proteína de efluxo NorA e apresentar um maior efeito de modulação, sugere que o resveratrol atua por inibição do sistema de efluxo NorA.

Tabela 4 - Modulação da atividade antimicrobiana de norfloxacina e brometo de etídio, na ausência e presença de resveratrol (¼ CMI), para as estirpes de *S. aureus*.

Estirpes Bacterianas	CMI (µg/mL)			
	Nor	Nor+RSV	EtBr	EtBr+RSV
SA1199 (nativa)	0,25	0,125	2	0,5
SA1199B (norA++)	32	2	16	2
NCTC 8325-4 (nativa)	0,25	0,125	2	0,0625
SAK1758 (Δ norA)	0,125	0,125	0,25	0,0625

*Redução da CMI.

Estes resultados foram semelhantes aos obtidos por Singh et al. (2017), que avaliaram o efeito modulador de uma substância derivada de uma planta, designada de Boeravinona B, em diferentes estirpes de *S. aureus*. Nesse estudo foi sugerido que a redução significativa da CMI da norfloxacina para a estirpe *S. aureus* SA1199B, pode ser devido à alta afinidade do antibiótico pelo sistema de efluxo NorA, e o efluxo pode ser inibido usando o composto Boeravinona B. Já para a estirpe *S. aureus* SAK1758, também não houve qualquer redução da CMI, sugerindo que se deve à ausência da bomba de efluxo NorA [40].

Deste modo, constatou-se que o resveratrol modula a resistência bacteriana à norfloxacina, provavelmente por inibição do sistema de efluxo NorA, sendo que a aplicação do resveratrol em associação com a norfloxacina poderá aumentar a concentração intracelular do antibiótico, restaurando a sua eficácia.

4.3. Ensaio da acumulação de Brometo de Etídio

No sentido de validar o resveratrol como um potencial IBE, analisou-se a capacidade deste composto potenciar a acumulação de BrEt em *S. aureus*. Como referido anteriormente, o BrEt é um fluorocromo e substrato conhecido das bombas de efluxo, que ao entrar na célula, liga-se a componentes celulares, tais como os ácidos nucleicos, e a sua fluorescência aumenta significativamente [40]. Usando um detetor de fluorescência, é possível identificar as estirpes bacterianas que expressam mais ou menos as suas bombas de efluxo de acordo com a intensidade de fluorescência detetada [57]. Assim sendo, a acumulação do fluorocromo BrEt foi estudada nas estirpes nativas e respetivas mutantes, sendo que às células bacterianas foi adicionado BrEt na presença e ausência de resveratrol em concentrações sub-inibitórias ($1/4$ CMI) (Figura 4).

Comparando a acumulação de BrEt da estirpe que sobreexpressa o sistema de efluxo (*S. aureus* SA1199B, Figura 4B), com a sua correspondente nativa (*S. aureus* SA1199, Figura 4A), verificou-se que a acumulação foi superior na estirpe nativa do que na mutada. Contudo, para as estirpes *S. aureus* NCTC 8325-4 (Figura 4C) e SAK1758 (Figura 4D), a que apresentou maior acumulação de BrEt foi a mutada, uma vez que é desprovida do gene *norA*. De facto, pôde verificar-se que o mutante com deleção do gene *norA* acumulava mais BrEt que a estirpe nativa, e a estirpe que sobreexpressa a bomba de efluxo acumula menos BrEt, revelando o papel da proteína NorA na extrusão do BrEt para o espaço extracelular [40].

Na presença de resveratrol, a acumulação de BrEt foi significativamente aumentada para *S. aureus* SA1199B, enquanto que se verificou um efeito menor para *S. aureus* SA1199. Tal situação, sugere que o resveratrol poderá atuar como um IBE, uma vez que ao inibir o sistema de efluxo, infere-se uma acumulação de BrEt. Neste sentido, o facto de *S. aureus* SA1199B apresentar o fenotipo mais representativo, foi utilizado o CCCP, um IBE conhecido, como controlo positivo para o estudo desta estirpe. Assim, como a curva que representa a presença de resveratrol, se aproxima da curva que representa o controlo positivo, leva-nos a confirmar que o efeito molulatório descrito anteriormente, ocorreu pela inibição das bombas de efluxo (Figura 4B). Este facto, vem uma vez mais realçar o papel dos IBE na diminuição da resistência aos antimicrobianos, por aumento da acumulação intracelular de antimicrobianos. Efetivamente, este achado induz que o resveratrol poderá atuar por inibição do sistema de efluxo NorA, contudo, ao observar a Figura 4D, quando perante a estirpe que apresenta uma deleção no gene *norA*, verificou-se que continua a haver um efeito de inibição. Neste sentido, como indicam os resultados apresentados, o efeito de inibição

não será só sobre o sistema de efluxo NorA, podendo estar associado a outro mecanismo.

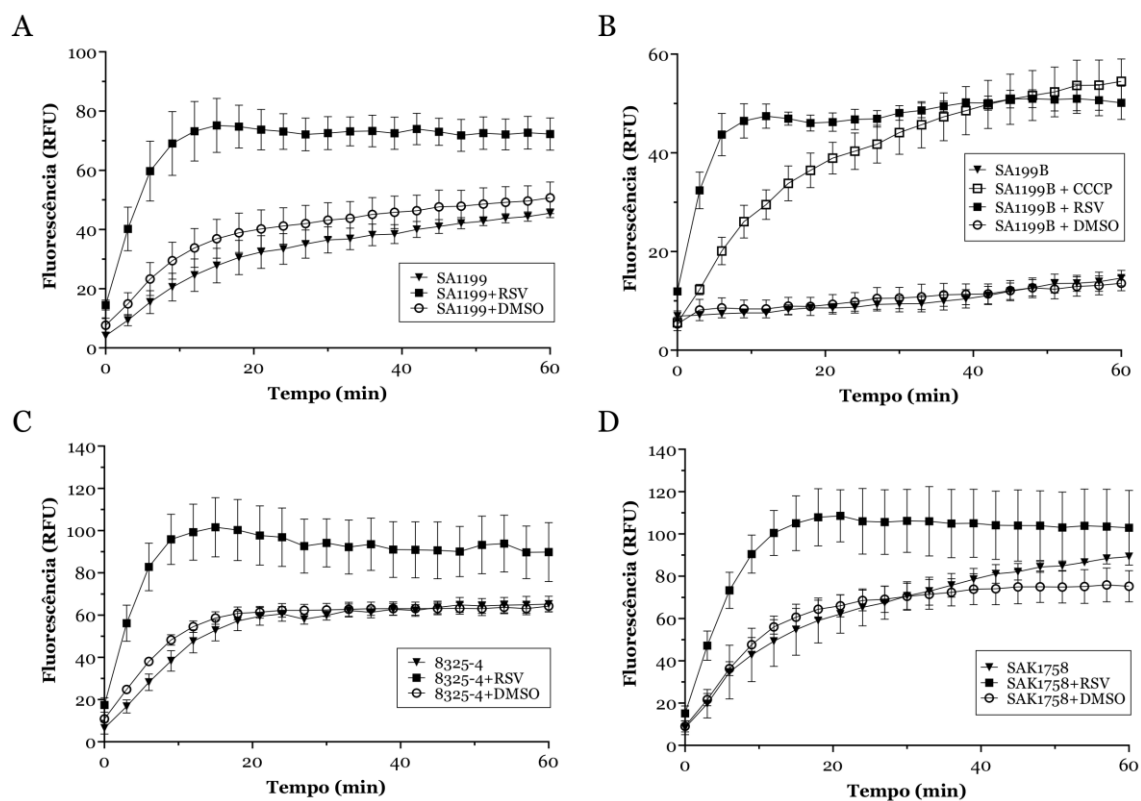


Figura 4 - Efeito do resveratrol na acumulação intracelular do BrEt, em *S. aureus* SA1199 (A), *S. aureus* SA1199B (*norA*++) (B), NCTC 8325-4 (C) e *S. aureus* SAK1758 (Δ *norA*) (D). Representação de curvas das células bacterianas com BrEt na presença (quadrado preenchido) e ausência (triângulo invertido) de resveratrol (1/4 CMI). O controle de solvente DMSO também está representado (círculo). Para a estirpe *S. aureus* SA1199B, foi realizado um controle positivo com CCCP, um conhecido IBE (quadrado não preenchido).

Diversos estudos têm demonstrado que vários compostos com um papel semelhante ao resveratrol, podem ter uma dupla função de inibição, uma vez que além de atuarem como IBE, também apresentam outro mecanismo de inibição. São exemplos, a Boeravinona B que inibe a glicoproteína-P humana e a Capsaicina que reduz a invasão intracelular de *S. aureus* [40.54]. Além disso, Nøhr-Meldgaard et al. (2018) demonstraram que o resveratrol poderá atuar também através da inibição da ATP sintetase [56].

4.4. Impacto do resveratrol na emergência de resistência

Para uma aplicação clínica eficaz, os agentes antimicrobianos devem ser capazes de suprimir mutações e mecanismos de resistência [40]. Neste sentido, após determinar a capacidade de o resveratrol atuar como um IBE, avaliou-se o impacto do mesmo na emergência de resistências à norfloxacin.

De salientar que foi utilizada a estirpe nativa *S. aureus* SA1199, uma vez que não apresenta nenhuma mutação conhecida na região reguladora de NorA, nem nos alvos de atuação do antibiótico (DNA girase e topoisomerase IV) [40,54].

Segundo a Tabela 5, ao comparar o surgimento da frequência de mutações na presença e ausência de resveratrol, verificou-se que na ausência de resveratrol, para diferentes concentrações de norfloxacin, a frequência de mutações encontra-se entre $4,03 \times 10^{-8}$ e $1,87 \times 10^{-5}$. Ao adicionar o resveratrol (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ocorreu uma diminuição da frequência de mutação, situando-se entre $< 5,31 \times 10^{-10}$ e $2,16 \times 10^{-7}$, respectivamente. Assim, após a análise dos resultados, o resveratrol demonstrou reduzir o aparecimento de mutações em *S. aureus*, que promovem resistência à norfloxacin. Neste sentido, sugere-se uma potencial relevância clínica da combinação deste composto com o antibiótico, para restringir a emergência de resistências. Tal situação já foi anteriormente descrita para os compostos Capsaicina e Boeravinona B, em *S. aureus* [40,54].

Tabela 5 - Frequência de mutação de *S. aureus* SA1199, na ausência e presença de resveratrol ($1/4$ CMI), para diferentes concentrações de norfloxacin, nomeadamente $4\times$, $8\times$ e $16\times$ CMI.

Resveratrol ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Frequência de resistência com norfloxacin		
	$4\times$ CMI (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	$8\times$ CMI (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	$16\times$ CMI (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
0	$1,87 \times 10^{-5}$	$5,27 \times 10^{-7}$	$4,03 \times 10^{-8}$
50	$2,16 \times 10^{-7}$	$1,93 \times 10^{-8}$	$< 5,31 \times 10^{-10}$

4.5. Impacto do resveratrol no prolongamento do EPA

O EPA é o fenômeno de supressão contínua do crescimento bacteriano após a exposição das bactérias a agentes antimicrobianos, quando este está abaixo da CMI. Por conseguinte, o EPA da norfloxacin ou em combinação com resveratrol foi determinado em *S. aureus* SA1199B.

Os resultados mostram que quando em presença de apenas norfloxacin, foram exibidos valores de EPA de 2,19, 2,24 e 2,65 horas a 0,25×, 0,5× e 1× CMI, respetivamente. Para as mesmas concentrações de norfloxacin em combinaçāo com o resveratrol (25 µg/mL), os valores de EPA aumentaram para 2,83, 2,80 e 3,02 horas, respetivamente (Tabela 6). Apesar de se verificar sempre um aumento do EPA na presença de resveratrol, só para a concentraçāo de norfloxacin a 16 µg/mL em combinaçāo com o resveratrol é que ocorreu um aumento significativo do EPA. Além disso, foi possível verificar que o EPA mais prolongado foi observado para uma concentraçāo de norfloxacin a 32 µg/mL, quando testado em combinaçāo com o resveratrol.

Portanto, o resveratrol em associaçāo com a norfloxacin prolongou o EPA, uma vez que, demora mais tempo a haver um aumento da populaçāo bacteriana em 1 log₁₀ UFC/mL, após a exposiçāo da estirpe SA1199B aos agentes antimicrobianos. Assim, o resveratrol promove uma potenciaçāo do EPA, diminuindo a capacidade de recuperaçāo das células bacterianas. Estes resultados já foram anteriormente descritos para o composto Capsaicina em *S. aureus* SA1199B [54].

Tabela 6 - EPA da norfloxacin (Nor) ou em combinaçāo com resveratrol (RSV) em *S. aureus* SA1199B.

Condições	Média EPA (h) ± DP		
	0,25× CMI Nor (8 µg/mL)	0,5× CMI Nor (16 µg/mL)	1× CMI Nor (32 µg/mL)
Nor	2,19 ± 0,25	2,24 ± 0,22	2,65 ± 0,18
Nor + RSV (25 µg/mL)	2,83 ± 0,10	2,80 ± 0,24**	3,02 ± 0,04

** significa $p < 0,01$.

5. Conclusões e Perspetivas futuras

S. aureus é uma bactéria de Gram-positivo que coloniza o ser humano. No entanto, nos últimos anos as infeções causadas por este microrganismo têm vindo a aumentar de forma preocupante. A maioria destas infeções estão diretamente relacionadas com o meio comunitário e hospitalar, devido à sua elevada capacidade de colonização, presença de fatores de virulência e desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos. Um mecanismo de resistência relevante é o efluxo ativo de antibióticos, através de proteínas de membrana. A análise do genoma de *S. aureus* demonstra que NorA é uma bomba de efluxo predominante destas estirpes, sendo um sistema reconhecido pela sua relevância na resistência a antibióticos, nomeadamente a fluoroquinolonas. Como forma de contornar este mecanismo de resistência, o objetivo geral deste trabalho de investigação foi esclarecer o efeito modulatório do resveratrol na resistência às fluoroquinolonas, em *S. aureus*.

Para tal, ao analisar a suscetibilidade de *S. aureus* aos agentes antimicrobianos em estudo, verificou-se que o resveratrol apresenta uma atividade antimicrobiana clinicamente relevante. Além disso, os resultados obtidos propõem que quando há uma sobreexpressão do sistema de efluxo NorA, a atividade antimicrobiana do resveratrol aumenta.

Considerando esta informação, ao avaliar o efeito modulatório do resveratrol na resistência de *S. aureus* às fluoroquinolonas, os resultados sugerem que este composto modula a resistência bacteriana à norfloxacin, por inibição do sistema de efluxo NorA. Assim, a aplicação do resveratrol em associação com a norfloxacin poderá aumentar a concentração intracelular do antibiótico, restaurando a sua eficácia. Ao analisar a capacidade do resveratrol potenciar a acumulação de BrEt em *S. aureus*, estes resultados de inibição foram confirmados, uma vez que na presença de resveratrol, a acumulação de BrEt foi significativamente aumentada para *S. aureus* SA1199B. Contudo, perante a estirpe que apresenta uma deleção no gene *norA*, verificou-se que continua a haver um efeito de inibição, pelo que este efeito não será só sobre o sistema de efluxo NorA, podendo estar associado a outro mecanismo.

Por último, ao avaliar o impacto do resveratrol na emergência de resistências à norfloxacin e no prolongamento do EPA, constatou-se que o resveratrol demonstrou uma potencial relevância clínica da combinação deste composto com o antibiótico, para restringir a emergência de resistências e no prolongamento do EPA.

Em termos de conclusões finais, este trabalho permitiu demonstrar que o resveratrol, para além das inúmeras propriedades benéficas para a saúde humana que apresenta foi capaz de modular a resistência à norfloxacina, por inibição da bomba de efluxo NorA, aumentando a eficácia do antibiótico contra *S. aureus*. Neste contexto, torna-se assim um promissor adjuvante do medicamento, no sentido de contornar a resistência aos antibióticos. No entanto, mais estudos são necessários, sendo importante em trabalhos futuros aprofundar alguns aspetos, nomeadamente:

- Avaliar o mecanismo pelo qual o resveratrol interage com a bomba de efluxo NorA;
- Determinar um mecanismo de entrega de fármaco que favoreça a baixa biodisponibilidade do resveratrol;
- Avaliar o papel do resveratrol num maior número de estirpes e noutras classes de antibióticos;
- Avaliar de que forma o resveratrol poderá interferir noutros mecanismos de resistência.

Os resultados preliminares deste trabalho foram apresentados na sessão de pósteres do XVI Simpósio Anual do CICS-UBI, Covilhã, Portugal 2021 e na 2nd International Electronic Conference on Antibiotics (ECA 2022). Além disso, também foram apresentados sob a forma de comunicação oral na atividade “O meu trabalho... 1 slide”, Covilhã, Portugal 2021 e no XVII Simpósio Internacional do CICS-UBI, Covilhã, Portugal 2022. Por último, foram publicados na Medical Sciences Forum (2022) (Anexo I).

6. Referências Bibliográficas

1. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D and Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *J Global Infect Dis* 2019; 11(1): 36-42. doi:10.4103/JGID.JGID_110_18.
2. OPAS/OMS. Resistência antimicrobiana. *Organ Pan-Americana da Saúde*. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acedido em 2 de janeiro de 2022.
3. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. *WHO 2014 AMR Rep* 2014: 1–8. Disponível em: http://www.who.int/drugresistance/documents/AMR_report_Web_slide_set.pdf.
4. Silva R, Oliveira B, Silva L, Oliveira M and Chaves G. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde debate* 2020; 44(126): 607–623. doi:10.1590/0103-1104202012602.
5. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heure O, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain J, Segovia C, Sigauque B, Taconelli E, Wellington E and Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. *New Microbes and New Infect* 2015; 6: 22–29. doi:10.1016/j.nmni.2015.02.007.
6. Sipahi O. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(4): 523–539. doi:10.1586/14787210.6.4.523.
7. Mouwakeh A, Kincses A, Nové M, Mosolygó T, Mohácsi-Farkas C, Kiskó G and Spengler G. *Nigella sativa* essential oil and its bioactive compounds as resistance modifiers against *Staphylococcus aureus*. *Phyther Res* 2019; 33(4): 1010–1018. doi:10.1002/ptr.6294.
8. Espinoza J, Urzúa A, Sanhueza L, Walter M, Fincheira P, Muñoz P, Mendoza L and Wilkens M. Essential Oil, Extracts, and Sesquiterpenes Obtained From the Heartwood of *Pilgerodendron uviferum* Act as Potential Inhibitors of the *Staphylococcus aureus* NorA Multidrug Efflux Pump. *Front Microbiol* 2019; 10: 337. doi:10.3389/fmicb.2019.00337.
9. Santos J, Tintino S, Silva A, Barbosa C, Scherf J, Silveira Z, Freitas T, Neto L, Barros L, Menezes I, Coutinho H, Siqueira-Júnior J and Cunha F. Enhancement of the antibiotic activity by quercetin against *Staphylococcus aureus* efflux pumps. *J Bioenerg Biomembr* 2021; 53(2): 157–167. doi:10.1007/s10863-021-09886-4.
10. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acedido em 1 de agosto de 2022.
11. ITIS - Report: *Staphylococcus aureus*. *Integr Taxon Inf Syst*. Disponível em: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=369#null. Acedido em 4 de fevereiro de 2022.

12. Murray P, Rosenthal K and Pfaller M. *Microbiologia Médica.*, 6^a ed. (Ltda. EE, ed.), 2010.
13. Muniz D, Barbosa C, Menezes I, Sousa E, Pereira R, Júnior J, Pereira P, Matos Y, Costa R, Oliveira-Tintino C, Coutinho H, Filho JM, Sousa G, Filho JR, Siqueira-Junior J and Tintino S. *In vitro* and *in silico* inhibitory effects of synthetic and natural eugenol derivatives against the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus*. *Food Chem* 2021; 337: 127776. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127776>.
14. Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, Nesme X, Etienne J and Vandenesch F. Relationships between *Staphylococcus aureus* Genetic Background, Virulence Factors, *agr* Groups (Alleles), and Human Disease. *Infect Immun* 2002; 70(2): 631–641. doi:10.1128/IAI.70.2.631-641.2002.
15. Lima M, Borges M, Parente R, Júnior R and Oliveira M. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares – revisão de literatura. *Uningá Rev J* 2015; 21(1): 32–39. Available at: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1616>. Accessed February 4, 2022.
16. Enright M, Robinson D, Randle G, Feil E, Grundmann H and Spratt B. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(11): 7687–7692. doi:10.1073/PNAS.122108599.
17. Pantosti A, Sanchini A and Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Futur Med* 2007; 2(3): 323–334. doi:10.2217/17460913.2.3.323.
18. Barnes T and Jinks A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the modern-day challenge. *Br J Nurs* 2008; 17(16): 1012–1018. doi:10.12968/bjon.2008.17.16.31066.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Stockholm: ECDC; 2019.* doi:10.2900/22212.
20. Huemer M, Shambat S, Brugger S and Zinkernagel A. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* 2020; 21(12): e51034. doi:10.15252/embr.202051034.
21. Singh S, Young K and Silver L. What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochem Pharmacol* 2017; 133: 63–73. doi:10.1016/J.BCP.2017.01.003.
22. Mohr K. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 398: 237–272. doi:10.1007/82_2016_499.
23. Pankey G and Sabath L. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38(6): 864–870. doi:10.1086/381972/2/38-6-864-TBL001.GIF.
24. Alanis A. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch Med Res* 2005; 36(6): 697–705. doi:10.1016/J.ARCMED.2005.06.009.
25. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(5): 1109–1117. doi:10.1093/JAC/DKG222.
26. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob*

- Chemother* 2000; 46(Topic T1): 17–24. doi:10.1093/oxfordjournals.jac.a020889.
27. Sousa J. *Manual de Antibióticos Antibacterianos.*, 2ªEd. Edições Universidade Fernando Pessoa, 2006.
 28. Poole K. Overcoming antimicrobial resistance by targeting resistance mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(3): 283–294. doi:10.1211/0022357011775514.
 29. Rogues A, Dumartin C, Amadéo B, Venier A, Marty N, Parneix P and Gachie J. Relationship Between Rates of Antimicrobial Consumption and the Incidence of Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From 47 French Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(12): 1389–1395. doi:10.1086/523280.
 30. Pallecchi L, Bartoloni A, Paradisi F and Rossolini G. Antibiotic resistance in the absence of antimicrobial use: mechanisms and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(5): 725–732. doi:10.1586/14787210.6.5.725.
 31. Cox G and Wright G. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol* 2013; 303(6–7): 287–292. doi:10.1016/J.IJMM.2013.02.009.
 32. Petchiappan A and Chatterji D. Antibiotic resistance: Current perspectives. *ACS Omega* 2017; 2(10): 7400–7409. doi:10.1021/acsomega.7b01368.
 33. Blair J, Webber M, Baylay A, Ogbolu D and Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(1): 42–51. doi:10.1038/nrmicro3380.
 34. Oliveira-Tintino C, Tintino S, Limaverde P, Figueredo F, Campina F, Cunha F, Costa R, Pereira P, Lima L, Matos Y, Coutinho H, Siqueira-Júnior J, Balbino V and Silva T. Inhibition of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* L. and α -terpinene on the NorA efflux-pump of *Staphylococcus aureus*. *Food Chem* 2018; 262: 72–77. doi:10.1016/j.foodchem.2018.04.040.
 35. Kornelsen V and Kumar A. Update on multidrug resistance efflux pumps in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(7): e00514-21. doi:10.1128/AAC.00514-21/FORMAT/EPUB.
 36. Pasqua M, Patti M, Fanelli G, Utsumi R, Eguchi Y, Trirocco R, Prosseda G, Grossi M and Colonna B. Host - Bacterial Pathogen Communication: The Wily Role of the Multidrug Efflux Pumps of the MFS Family. *Front Mol Biosci* 2021; 8:723274, 1–13. doi:10.3389/fmolb.2021.723274.
 37. Kumar A and Schweizer H. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(10): 1486–1513. doi:10.1016/j.addr.2005.04.004.
 38. Handzlik J, Matys A and Kieć-Kononowicz K. Recent Advances in Multi-Drug Resistance (MDR) Efflux Pump Inhibitors of Gram-positive Bacteria *S. aureus*. *Antibiotics* 2013; 2(1): 28–45. doi:10.3390/antibiotics2010028.
 39. Blanco P, Hernando-Amado S, Reales-Calderon J, Corona F, Lira F, Alcalde-Rico M, Bernardini A, Sanchez M and Martinez J. Bacterial multidrug efflux pumps: Much more than antibiotic resistance determinants. *Microorganisms* 2016; 4(1): 14. doi:10.3390/microorganisms4010014.

40. Singh S, Kalia N, Joshi P, Kumar A, Sharma P, Kumar A, Bharate S and Khan I. Boeravinone B, A novel dual inhibitor of NorA bacterial efflux pump of *Staphylococcus aureus* and Human P-Glycoprotein, reduces the biofilm formation and intracellular invasion of bacteria. *Front Microbiol* 2017; 8: 1868. doi:10.3389/fmicb.2017.01868.
41. Zárate S, Morales P, Świderek K, Bolanos-Garcia V and Bastida A. A Molecular Modeling Approach to Identify Novel Inhibitors of the Major Facilitator Superfamily of Efflux Pump Transporters. *Antibiotics* 2019; 8(1): 25. doi:10.3390/antibiotics8010025.
42. AlMatar M, Albarri O, Makky E and Köksal F. Efflux pump inhibitors: new updates. *Pharmacol Reports* 2021; 73(1): 1–16. doi:10.1007/s43440-020-00160-9.
43. Miladi H, Zmantar T, Chaabouni Y, Fedhila K, Bakhrouf A, Mahdouani K and Chaieb K. Antibacterial and efflux pump inhibitors of thymol and carvacrol against food-borne pathogens. *Microb Pathog* 2016; 99: 95–100. doi:10.1016/j.micpath.2016.08.008.
44. Hwang D and Lim Y-H. Resveratrol controls *Escherichia coli* growth by inhibiting the AcrAB-TolC efflux pump. *FEMS Microbiol Lett* 2019; 366(4). doi:10.1093/femsle/fnz030.
45. Sousa V, Luís A, Oleastro M, Domingues F and Ferreira S. Polyphenols as resistance modulators in *Arcobacter butzleri*. *Folia Microbiol (Praha)* 2019; 64(4): 547–554. doi:10.1007/s12223-019-00678-3.
46. Jaiswal I, Jain A, Verma S, Singh P, Kant S and Singh M. Effect of efflux pump inhibitors on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Lung India* 2017; 34(6): 499-505. doi:10.4103/0970-2113.217567.
47. Udenigwe C, Ramprasath V, Aluko R and Jones P. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutr Rev* 2008; 66(8): 445–454. doi:10.1111/J.1753-4887.2008.00076.X.
48. Kundu J and Surh Y-J. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 243–261. doi:10.1016/J.CANLET.2008.03.057.
49. Vestergaard M and Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53(6): 716–723. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015.
50. Ferreira S, Silva F, Queiroz J, Oleastro M and Domingues F. Resveratrol against *Arcobacter butzleri* and *Arcobacter cryaerophilus*: Activity and effect on cellular functions. *Int J Food Microbiol* 2014; 180: 62–68. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2014.04.004.
51. Sadruddin S and Arora R. Resveratrol: Biologic and Therapeutic Implications. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4(2): 102–106. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00039.x.
52. Andrews J. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(suppl_S1): 5–16. doi:10.1093/JAC/48.SUPPL_1.5.
53. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100-Ed32. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA. 2022. Disponível em: www.clsi.org; p:+1.610.688.0100; F:+1.610.688.0700; E:customerservice@clsi.org; W:ww

w.clsi.org. Acedido em 13 de setembro de 2022.

54. Kalia N, Mahajan P, Mehra R, Nargotra A, Sharma J, Koul S and Khan I. Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(10): 2401–2408. doi:10.1093/jac/dks232.
55. Balouiri M, Sadiki M and Ibnsouda S. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal* 2016; 6(2): 71–79. doi:10.1016/J.JPHA.2015.11.005.
56. Nøhr-Meldgaard K, Ovsepian A, Ingmer H and Vestergaard M. Resveratrol enhances the efficacy of aminoglycosides against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52(3): 390–396. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.06.005.
57. Stavri M, Piddock L and Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(6): 1247–1260. doi:10.1093/JAC/DKL460.

Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), localizado na Covilhã, integra o Hospital Pêro da Covilhã, o Hospital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Apresenta-se como uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde de excelência às populações residentes nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor.

Incorporado nos cuidados de saúde dispensados em ambiente hospitalar, os Serviços Farmacêuticos (SF) do CHUCB são responsáveis por assegurar a qualidade, eficácia e segurança da terapêutica instituída a cada doente, integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino, promovendo a saúde e o uso racional dos medicamentos ^[1]. O seu funcionamento cumpre o Regulamento geral da Farmácia hospitalar, materializado no Decreto-Lei nº 44204, de 22 de fevereiro de 1962 ^[2], o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos ^[3] e o Manual da Farmácia Hospitalar, do INFARMED ^[4].

As instalações dos SF do CHUCB localizam-se no piso 0 do edifício e apresentam um fácil acesso pelo interior do hospital, para os doentes de ambulatório, assim como o acesso pelo exterior, que facilita as cargas e descargas. Além disso, é possível distinguir diversas áreas de trabalho, nomeadamente, seleção e aquisição, receção e armazenamento, distribuição a partir do armazém central, distribuição em dose unitária, distribuição em ambulatório, distribuição em circuitos especiais, farmacotecnia, farmácia clínica, farmacocinética clínica, farmacovigilância, ensaios clínicos, informação do medicamento e comissões técnicas.

Relativamente ao horário de funcionamento, os SF asseguram uma cobertura diária em regime de presença física entre as 9 e as 22 horas e em regime de prevenção entre as 22 horas e as 9 do dia seguinte.

Outro aspeto a acrescentar são os recursos humanos, uma vez que estes são a base essencial dos SF, sendo que a equipa de trabalho é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e um administrativo. A direção técnica está a cargo da Dr^a. Maria Olímpia Fonseca.

O presente relatório permite descrever os conhecimentos adquiridos e as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu no período compreendido entre 7 de fevereiro e 25 de março de 2022.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A organização e gestão dos SF engloba as atividades de gestão de recursos humanos e materiais. Os recursos humanos são coordenados pela Direção Técnica e os materiais são geridos pelo farmacêutico afeto ao setor de aquisições e logística.

O setor de aquisições e logística dos SF colabora na seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. Neste sentido, o principal foco deste setor é garantir que os utentes do CHUCB têm disponibilização adequada e no tempo certo dos bens de melhor qualidade e aos mais baixos custos ^[1].

O trabalho realizado pelos SF é quase na sua totalidade informatizado usando a logística do software Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), desenvolvido pela Global Intelligent Technologies (Glintt), que é compatível com o software S-Clínico Hospitalar, usado pelos serviços clínicos (SC) do CHUCB. Toda a informação está armazenada em suporte eletrónico, havendo registo de todos os movimentos ao longo dos anos.

Relativamente ao espaço físico, o setor de aquisições e logística contempla um gabinete administrativo, onde o farmacêutico responsável gere e coordena as tarefas desta área, um armazém central de medicamentos, sala para aprovisionar produtos inflamáveis, uma sala de injetáveis de grande volume, uma sala de antissépticos e desinfetantes, uma câmara frigorífica para medicamentos que necessitam de refrigeração, um armazém de quarentena e vários armazéns deslocalizados (carros de serviço e Pyxis™).

2.1. Sistema de Aprovisionamento

A aquisição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos usados em âmbito hospitalar, passa obrigatoriamente pelas tarefas do farmacêutico do setor de aquisições e logística [1]. Neste caso, o farmacêutico responsável por essa tarefa pertence à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), podendo realizar recomendações para obtenção de melhores condições de aquisição.

O Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) é a base de apoio da CFT para a introdução de medicamentos no Guia Farmacoterapêutico (GFT) do CHUCB [1]. No GFT constam todos os medicamentos e outros produtos de saúde que se encontram disponíveis para prescrição e uso dentro do CHUCB. Este documento vai sofrendo atualizações à medida que novos fármacos são introduzidos, encontrando-se na aplicação informática para os profissionais de saúde consultarem [4].

Para a introdução de um medicamento no GFT, o clínico deve preencher um impresso próprio e entregar ao secretariado da CFT, depois de ser autorizado por escrito pelo diretor do serviço em que o clínico está enquadrado. Esta documentação é enviada à CFT que avalia se a informação está completa ou não. Após a avaliação, a CFT emite um parecer referente ao pedido de introdução [4]. Da mesma forma é possível excluir medicamentos que constam no GFT, por um processo muito semelhante ao anteriormente descrito.

Neste contexto, durante o período de estágio neste setor, surgiu um pedido de inclusão de um material de penso de fibras de poliacrilato de amónio com algumas especificações. Posto isto, foi-me solicitado analisar todas as alternativas já existentes no GFT, quanto à composição, finalidade e custos, de modo que o farmacêutico pudesse levar à reunião da CFT a informação recolhida para posterior avaliação.

Diariamente, é realizado pelo setor de aquisições e logística dos SF um pedido de compra, via eletrónica, ao serviço de Logística Hospitalar (SLH). Para se efetivar o pedido de compra, o farmacêutico recorre ao software SGICM, para avaliar a situação de cada artigo relativamente ao seu ponto de encomenda. O ponto de encomenda é estipulado de acordo com estimativas de consumo, que avalia tendências com base na média de consumo mensal do ano em curso e no consumo do mês anterior. Além disso, é possível fazer uma avaliação contínua dos indicadores de gestão, tal como o ponto de encomenda, a quantidade a adquirir e stocks máximos e mínimos. Assim, sempre que

se atinge o ponto de encomenda de um determinado produto, sugere-se a aquisição desse mesmo produto numa quantidade económica de encomenda, de forma a evitar rutura de stock.

Além dos aspetos referidos anteriormente, também é necessário ter em conta a análise ABC, uma ferramenta útil na gestão de stocks dos SF, que classifica os produtos consoante a sua rotatividade (quantidades utilizadas) e importância de valor monetário. Neste âmbito, os produtos de classe A representam 20% do número total de produtos farmacêuticos existentes no armazém dos SF, mas equivalem a 80% dos custos monetários investidos. Já os artigos de classe B representam cerca de 20 a 25% das existências a nível do armazém, mas contribuem para 15% do valor monetário investido em medicamentos. A classe C engloba a maioria dos produtos (60 a 65%) que só têm valor monetário correspondente a 5-10%. Resumindo, esta ferramenta permite definir quais são os produtos farmacêuticos do stock que devem ser cuidadosamente geridos (classe A), o que inclui um apertado controlo das existências, condições de armazenamento e outras medidas que visam diminuir eventuais prejuízos. Para além do mencionado, a sazonalidade de consumo dos artigos (picos de consumo em determinados meses), o espaço físico para armazenamento e as limitações dos fornecedores são outros fatores a considerar no estabelecimento das necessidades numéricas de cada artigo.

Após a análise efetuada, o pedido de compra é direcionado ao SLH, que posteriormente emite a nota de encomenda. A nota de encomenda é avaliada pelo Conselho de Administração e, depois, enviada aos respetivos fornecedores ^[5]. Quando se trata de um pedido normal a encomenda é entregue num prazo de 7 dias úteis, caso se trate de um pedido urgente esta é recebida num período máximo de 48 horas úteis.

2.2. Sistemas e Critérios de aquisição de medicamentos

A aquisição de medicamentos pode ser realizada através de aquisições centralizadas, recorrendo aos concursos públicos de aprovisionamento dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Estes contratos estão publicados para consulta online no Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde (CAPS) e são acessíveis a fornecedores e hospitais ^[6]. Os concursos centralizados dos SPMS permitem que as instituições de saúde adquiram os produtos e serviços necessários em condições mais vantajosas, facilitando os processos burocráticos.

Por outro lado, se os medicamentos a adquirir não fizerem parte das listagens do CAPS, estes podem ser obtidos através de concursos de contratação limitado, que são da responsabilidade do CHUCB [3]. Pode ainda recorrer-se a outros tipos de aquisição, nomeadamente por negociação direta com os fornecedores ou compra direta à empresa detentora da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Em situações excecionais, podem ocorrer ruturas de stock por atraso da entrega ou por consumo anormal de um determinado produto de saúde. Nestas situações de emergência, recorre-se a um fornecedor ou farmácias comunitárias locais, de modo a suprir as necessidades. No caso de produtos de uso exclusivo hospitalar são realizados pedidos de empréstimo a outras unidades hospitalares, que serão posteriormente devolvidos ou creditados.

Para proceder à aquisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas, o farmacêutico hospitalar responsável por essa tarefa, tem de preencher o “Anexo VII”, um impresso da imprensa nacional da casa da moeda próprio para o efeito, que posteriormente é enviado com a nota de encomenda para o fornecedor [7].

2.2.1. Autorização de Utilização Excecional

O processo de pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE) é iniciado sempre que se pretende adquirir um medicamento não possuidor de AIM em Portugal ou um medicamento que não é comercializado apesar de ter AIM [8].

O pedido de AUE é apresentado ao INFARMED, pelo diretor clínico, sob justificação clínica do diretor do serviço requisitante e parecer da CFT. Assim, cabe ao INFARMED, autorizar ou não a utilização do medicamento. Após autorização, esta é enviada pelos SF à firma representante do medicamento para que este possa ser fornecido. Estes pedidos servem para medicamentos considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de certas patologias e que não têm comprovadamente alternativa terapêutica em Portugal. É essencial que tenham AIM noutra país ou que pelo menos existam ensaios comprovativos da eficácia e segurança decorrentes de pedidos de AIM [8,9].

2.3. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

A receção e registo de entrada de medicamentos e produtos farmacêuticos no CHUCB é realizada pelo SLH. Um técnico do SLH confronta a guia de remessa com a nota de encomenda e elabora uma guia de receção. De seguida, os produtos são encaminhados para os SF, num local com acesso direto ao exterior, que facilita as cargas e descargas. Este local é separado do armazém central dos SF, mas com fácil acesso ao mesmo. É composto por uma bancada metálica, uma câmara frigorífica onde os artigos de cadeia de frio devem ser colocados enquanto aguardam conferência, e prateleiras sinalizadas com fita vermelha e branca identificadas como zona destinada a medicamentos citotóxicos. Se ocorrer algum derrame, deve recorrer-se ao kit de derrames de citotóxicos que consta obrigatoriamente nesta área. Os medicamentos inflamáveis também são colocados de imediato em sala apropriada e são conferidos com prioridade ^[10].

Posteriormente, é realizada, normalmente no período da tarde, uma conferência conjunta entre um técnico do SLH e um TSDT afeto ao armazém central dos SF. A mercadoria é acompanhada de duas guias de receção de encomenda, avaliando-se se o produto corresponde ao pedido e as suas quantidades, sem excluir a conferência de lote e prazo de validade, bem como as boas condições de transporte. De salientar que durante o processo de conferência, existe um sistema de verificação que permite evitar a entrada de medicamentos falsificados no circuito de abastecimento legal, bem como detetar potenciais falsificações. Este sistema consiste em verificar um código de barras bidimensional impresso em algumas embalagens, que é composto pelos seguintes elementos: código do produto, número de série, lote, data de validade e número de registo ^[11]. Assim, caso alguma inconformidade seja detetada, esta deve ser comunicada para resolução ou devolução do produto. A guia de receção é então assinada pelo TSDT e uma das cópias permanece nos SF e a outra retorna ao SLH ^[10].

Alguns produtos farmacêuticos, nomeadamente os hemoderivados, devem chegar acompanhados pelo Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, as matérias-primas devem ser enviadas com o correspondente boletim de análise e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos devem ser acompanhados de duplicado do Anexo VII. Estes documentos devem ser verificados para garantir que o produto rececionado cumpre as especificações. Por último, os medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável pelo setor ou pela direção do serviço, depois de estudada a viabilidade de consumo ^[10].

2.4. Armazenamento

2.4.1. Condições gerais de armazenamento

Depois da receção e conferência, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos devem ser acondicionados de forma segura em espaços que garantam as condições necessárias de conservação de cada artigo [1]. De um modo geral, os medicamentos encontram-se protegidos da luz solar direta, com humidade inferior a 60% e a temperaturas que não ultrapassam os 25°C [3].

Os SF do CHUCB dispõem de diversos armazéns, sendo o principal, o armazém central, que comporta a maioria dos produtos, existentes nos SF, que não necessitam de condições especiais de armazenamento. A partir deste armazém é realizada a distribuição para os armazéns periféricos dos SF e dos SC. Os medicamentos são colocados num armário de prateleiras rolantes, que são subdivididas em artigos de uso geral e por grupos mais específicos (antibióticos, anestésicos, medicação para ambulatório, formas para uso oftálmico, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia e anticoncepcionais) [12]. Todos os produtos de alimentação entérica e parentérica são armazenados em estantes independentes do armário.

Os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), por ordem crescente de dosagem e segundo o princípio de “*First expire, First out*” (FEFO), para que sejam consumidos primeiro aqueles que apresentem menor prazo de validade. Além disso, as prateleiras seguem outros parâmetros de sinalética desenvolvidos com o objetivo de evitar a troca de medicamentos. Medicamentos “*Look-Alike, Sound-Alike*” (LASA), que possuem escrita ou fonética semelhante, são identificados no local de armazenamento, com alteração do grafismo na denominação, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhado. Em casos cuja semelhança está relacionada com a embalagem do medicamento, a prateleira é identificada, como modo de alerta, com um sinal de STOP. Também os medicamentos potencialmente perigosos se encontram devidamente identificados com um triângulo amarelo. O mesmo medicamento pode estar disponível em diferentes dosagens, sendo importante a adoção de uma forma de distinção destes, assim os SF recorrem a uma sinalética de cores verde, amarela e vermelha, que representam respetivamente dosagem mais baixa, intermédia e mais alta [13].

Todos os medicamentos devem estar devidamente rotulados, como tal, sempre que os mesmos não estejam identificados ao nível da unidade, são rotulados antes do seu armazenamento. O TSDDT procede à criação dos rótulos contendo a DCI, dosagem, via

de administração, lote e validade, sendo responsabilidade dos AO procederem à rotulagem.

2.4.2. Condições especiais de armazenamento

Os produtos termolábeis como as vacinas, as insulinas e alguns colírios, após conferidos, são encaminhados imediatamente para câmaras frigoríficas pertencentes ao armazém central, cujas temperaturas são mantidas entre os 2-8°C e regularmente verificadas e registadas. Como se trata de produtos com características muito específicas de armazenamento que podem gerar prejuízos graves, se sujeitos a temperaturas fora do seu intervalo, existe um alarme automático ativado em caso de problemas de refrigeração [1,3].

Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa sala à parte do armazém central. Esta sala está protegida por uma porta corta-fogo, um sistema de ventilação adequado, paredes interiores resistentes ao fogo, detetor de fumo e rebordo levantado na porta que impede eventuais extravasamentos de derrames. Além disso, os produtos estão fora das suas embalagens de cartão para reduzir possibilidades de incêndio. De modo a atuar em caso de acidentes, no exterior há um chuveiro de emergência e um extintor [3,14].

Os MEP e benzodiazepinas têm um circuito próprio de distribuição, pelo que se encontram armazenados em cofre metálico de dupla fechadura separados dos restantes produtos do armazém central, sendo submetidos a um controlo rigoroso [1,3].

As matérias-primas são arrumadas no laboratório de farmacotecnia, juntamente com o seu boletim de análise e a ficha de matéria-prima. Em termos de armazenamento, estas devem estar organizadas tendo em consideração as condições ambientais exigidas e incompatibilidades. Além disso, mensalmente avaliam-se as quantidades, integridade e caducidade das mesmas [15].

Os medicamentos citotóxicos após conferidos são segregados diretamente para o setor de farmacotecnia, onde são armazenados em estantes que contêm algumas particularidades, desde as prateleiras invertidas para prevenir possíveis derrames, a sinalética das prateleiras com cores que chamam à atenção e a sinalética de identificação dos medicamentos, que referi anteriormente.

Relativamente aos injetáveis de grande volume e desinfetantes, dadas as suas dimensões, estes possuem salas próprias destinadas ao seu armazenamento [3].

2.4.3. Controlo de stocks e validades no armazém

No CHUCB, o stock físico dos medicamentos e de outros produtos de saúde necessita de ser auditado regularmente, sendo efetuado com princípios de controlo de qualidade idênticos para os diferentes armazéns. No armazém central as contagens são efetuadas diariamente de terça a sexta-feira tendo em conta a classificação ABC, que permite identificar os produtos que necessitam de uma maior atenção e tratamento adequado. Depois da contagem realizada, os dados são confrontados com o stock informático, sendo que, no caso de ser detetada alguma discrepância estas devem ser analisadas e corrigidas ^[16].

Quanto às validades, mensalmente é emitida uma listagem de todos os produtos, cujo prazo de validade expira num prazo de 4 meses, a partir da qual se verifica a existência desses produtos nos diferentes armazéns dos SF. Posto isto, o farmacêutico responsável pela logística avalia a possibilidade de devolver os produtos que não têm previsão de consumo até ao fim dos seus prazos de validade, contactando os respetivos laboratórios ou fornecedores. Em casos cuja devolução não seja possível, deve ser avaliada a possibilidade de envio do produto para outros hospitais cujo consumo é previsível, efetuando uma troca de produtos ^[16].

No final de cada mês são verificados os produtos remanescentes cuja validade expira nesse mês. Os mesmos devem ser transferidos para o armazém quarentena, onde aguardam por instruções quanto ao seu fim. Posteriormente, aqueles que não forem aceites para crédito ou troca devem ser abatidos ^[16].

Durante o período de estágio no armazém central, tive oportunidade de colaborar no armazenamento de produtos rececionados, observar o procedimento para emissão de rótulos, auxiliar na rotulagem, na conferência de stocks e verificação de prazos de validade.

3. Distribuição

O processo de distribuição de medicamentos, tem como objetivo garantir o acesso seguro do medicamento correto, de acordo com a prescrição médica solicitada, para cada e todos os doentes do hospital ^[1].

O armazém central dos SF distribui medicamentos para os armazéns periféricos e para os variados SC do CHUCB, através de vários sistemas de distribuição.

Seguidamente serão descritos os sistemas de distribuição efetuados, iniciando com o sistema de distribuição tradicional ou clássica, seguido do sistema de reposição por stocks nivelados, distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), distribuição a doentes em regime de ambulatório e por fim, o sistema de dispensa de medicamentos de circuitos especiais [12]. Durante o estágio observei e colaborei em todos os sistemas supramencionados.

3.1. Distribuição Tradicional/Clássica

A distribuição tradicional ou clássica inicia-se com a receção no armazém central de uma requisição eletrónica do enfermeiro-chefe de um determinado SC, com base nos produtos farmacêuticos (soluções injetáveis de grande volume, material de penso, antissépticos e desinfetantes) e stocks previamente definidos entre o SC e os SF. Uma vez gerada na aplicação informática, a requisição é impressa e aviada pelo TSDT ou AO afeto ao armazém central [12].

Os vários SC têm calendarizado um ou dois dias úteis na semana, nos quais podem emitir os seus pedidos. Além disso, os pedidos efetuados até as 14h são atendidos no próprio dia, caso contrário, serão preparados apenas no dia útil seguinte, à exceção dos pedidos urgentes [12].

Após a preparação, todas as requisições são conferidas em termos de qualidade e quantidade pelo TSDT responsável. Nesta fase, também se precede ao registo informático ou através do PDA (Do inglês *personal digital assistant*), um dispositivo informático móvel, da saída dos produtos do armazém [12]. Quando os medicamentos chegam ao SC solicitante, é feita uma segunda conferência por parte do enfermeiro, para garantir que tudo o que chega corresponde efetivamente ao que foi pedido, minimizando, assim, eventuais erros [12].

Durante o período que estive no armazém, tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação e produtos solicitados pelos diversos SC, sendo que estes eram acondicionados em sacos e caixas de plástico próprias.

3.2. Reposição por stocks nivelados

À semelhança do que ocorre no sistema anteriormente descrito, na reposição por stocks nivelados é gerado um perfil qualitativo e quantitativo de consumo para um determinado SC [12]. Este sistema permite a manutenção dos medicamentos utilizados

nos diferentes SC por um armazenamento sob a forma de carregamento e troca de carros ou através de sistemas semiautomáticos (Pyxis™).

3.2.1. Distribuição por carregamento e troca de carros

Os carros de reposição de stocks nivelados são pequenos armazéns móveis que se encontram distribuídos nos SC de Neonatologia, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Obstétrica, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). A composição dos carros é fixa e existe uma periodicidade de reposição pré-estabelecida entre os SC e os SF ^[1,12].

No dia e horário definidos os carros são transportados até aos SF por um AO do SC, onde são verificadas todas as existências e necessidades de reposição. Depois de carregado, o carro é transportado por um AO dos SF até ao respetivo SC ^[12]. A reposição dos carros está a cargo de um TSDT, garantindo que os stocks estão organizados de acordo com a ordem alfabética de DCI, condições de conservação e prazos de validade (FEFO).

Na UAVC e UCI a medicação deve encontrar-se constantemente disponível e, por este motivo, estes SC possuem dois carros. Em dias específicos os carros são trocados, sendo que um permanece no SC e outro é enviado para os SF para ser preparado. O carro é preparado e repostado no dia anterior à realização da troca ^[12].

Os artigos carregados nos carros são imputados ao respetivo SC através do PDA, por leitura ótica dos códigos de barras existentes nas gavetas dos mesmos. No final de cada mês, efetua-se a verificação das validades dos produtos existentes no carro e caso algum esteja próximo do prazo de validade, será retirado ^[12].

No decorrer do estágio, auxiliei o TSDT na reposição do stock dos carros de diversos SC e ajudei na verificação dos prazos de validade dos produtos.

3.2.2. Distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™

O sistema Pyxis™ é um sistema de distribuição semiautomático que consiste num armário de medicação com módulos e gavetas, anexado com um ecrã tátil, que é controlado eletronicamente a partir de um computador localizado no armazém central dos SF. Sendo assim, é possível monitorizar o stock de medicamentos existente em cada SC.

Os profissionais de saúde para acederem ao equipamento, necessitam de efetuar o registo no mesmo com o respetivo número mecanográfico e impressão digital. Posteriormente, seleciona-se o doente e respetiva medicação, gerando-se automaticamente consumo no equipamento [12].

Atualmente, no CHUCB este sistema está disponível no Bloco Operatório, na Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), na Urgência Geral e na Urgência Pediátrica [17].

Em semelhança aos sistemas descritos anteriormente, também este requer que o stock para cada medicamento seja previamente definido. Além do stock máximo e mínimo, deve ser definida a periodicidade de reposição, tendo em conta o perfil de consumo [17].

As reposições dos sistemas semiautomáticos são efetuadas nos dias estabelecidos, para o stock máximo possível, sendo esta tarefa da responsabilidade de um TSDT [12,17]. Durante o estágio, tive oportunidade de acompanhar um TSDT durante todo o processo de reposição, sendo que para tal, começou-se por imprimir a lista de necessidades de reposição, foi preparada a medicação e transportada até ao SC correspondente. Já no local, foi necessário a identificação do TSDT através da sua impressão digital, selecionando-se de seguida os medicamentos e os produtos de saúde a repor. Logo após este passo, o sistema abre automaticamente as gavetas compartimentadas uma a uma, onde deverão ser colocados cada um dos produtos, indicando em cada um, o número de unidades a repor e o prazo de validade mais curto de entre as unidades que se encontram na gaveta.

No que diz respeito ao controlo de validade, mensalmente é emitida uma listagem dos medicamentos e outros produtos de saúde cujo prazo de validade expira nesse mês, sendo posteriormente recolhidos [17].

De salientar que a reposição de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas no sistema Pyxis™ é feita pelos farmacêuticos do setor de ambulatório, e, portanto, de forma independente do circuito aqui descrito [17].

O contacto com este sistema de distribuição permitiu-me compreender as suas principais vantagens, das quais destaco a possibilidade de rastrear o circuito do medicamento e os operadores envolvidos, existe um maior controlo de stocks, uma minimização de erros na dispensa e no momento da administração.

3.3. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de DIDDU apresenta um papel fundamental no circuito do medicamento a nível hospitalar. Este sistema consiste na cedência do medicamento certo, na quantidade e qualidade certas, para doentes em regime de internamento. Geralmente a medicação é preparada de forma individualizada e adaptada a cada doente, para um período de 24 horas, exceto à sexta-feira, dia no qual se prepara a medicação para um período de 72 horas, de modo a assegurar a terapêutica durante o fim de semana [3.18]. As vantagens da dispensa de medicamentos através do referido sistema de DIDDU incluem, a segurança no circuito do medicamento, a redução do risco de erros e interações, a racionalização da terapêutica e os seus custos [1].

Relativamente à estrutura física, este setor é constituído por duas áreas principais, sendo elas a sala de validação das prescrições médicas e a sala de preparação da medicação.

Numa primeira fase, o processo de DIDDU inicia-se na sala de validação, após a receção da prescrição médica. Posto isto, os farmacêuticos presentes neste setor são responsáveis por interpretar e analisar possíveis duplicações, existência de interações, alergias, doses, vias ou frequências incorretas e posteriormente, caso tudo esteja conforme, a prescrição é validada [3.18]. Esta sala ainda é constituída por vários manuais e guias terapêuticos, algumas secretárias com computadores e uma janela com acesso ao exterior onde são entregues os pedidos urgentes.

Concluído o processo de validação, é gerado um mapa de distribuição pelos TSDT que se encontram na sala de preparação da dose unitária, onde os mesmos, juntamente com os AO distribuem a medicação pelas gavetas das cassetes de cada serviço. Estas gavetas são divididas por hora de toma em quatro secções, que correspondem respetivamente a jejum/pequeno-almoço, almoço/tarde, jantar/noite e SOS em todos os SC de internamento, com a exceção do serviço de psiquiatria, em que as divisórias estão organizadas de forma diferente correspondentes à manhã, almoço, tarde e noite/SOS. De referir ainda que, de modo a evitar erros associados a trocas de doentes ou de medicação, estas gavetas são identificadas com uma etiqueta, que inclui os dados do doente, nomeadamente, o nome, data de nascimento, número do processo, número da cama, serviço e data. No caso de existirem nomes iguais entre os doentes (dois ou mais), nomes invulgares, ou qualquer outra situação que origine confusão, é colocada uma etiqueta a alertar para “Nomes Idênticos” [18].

Ainda relativamente ao processo de preparação dos medicamentos a distribuir, sempre que possível, este deve ser apoiado com equipamentos semi-automáticos, sendo que no CHUCB são utilizados os equipamentos do tipo Kardex e FDS (Do inglês *Fast Dispensing System*) [1,18]. O Kardex funciona através do movimento rotativo de prateleiras, que possuem inúmeras gavetas, cada qual contendo um medicamento diferente. Posto isto, mediante a informação que consta no mapa de distribuição de determinado SC é emitido um sinal luminoso que identifica a gaveta que contém os medicamentos necessários para cada doente, facilitando o trabalho dos TSDT. O FDS, consiste num equipamento de reembalagem de formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos e cápsulas). A medicação é reembalada em mangas transparentes identificadas com o número do processo do doente e o SC no qual está internado.

No panorama atual, estes dois equipamentos são vistos como ferramentas que permitem reduzir os erros e custos associados com a terapêutica medicamentosa, libertar os farmacêuticos e TSDT dos trabalhos de rotina e promover a qualidade e segurança da terapêutica medicamentosa [1]. Contudo, consigo apontar como principais desvantagens, o facto de requererem constantes parametrizações e além disso, o FDS está programado para determinados medicamentos de laboratórios previamente definidos, dificultando o processo quando o laboratório fornecedor é alterado.

No caso de medicamentos que devido ao seu formato não cabem nas gavetas das cassetes, são transportados à parte, numa caixa devidamente identificada. Importa referir também que, quando são prescritos medicamentos em recipiente multidoso, como é o caso de colírios, xaropes, soluções orais, estes são enviados apenas uma vez através do sistema de DIDDU, pois permitem múltiplas administrações.

Após a preparação da medicação, os TSDT realizam a conferência das cassetes com o objetivo de assegurar que não existem erros. Devo realçar que a referida conferência é cruzada, ou seja, quem confere é sempre um TSDT diferente daquele que realizou a preparação das gavetas.

Em horários previamente estipulados com os SC, os AO dos SF realizam a entrega das cassetes da medicação. Aquando da saída da medicação dos SF é imputado o consumo ao stock deste setor. No momento da entrega dos módulos em cada SC, o AO recebe as cassetes do dia anterior e os medicamentos não administrados são devolvidos aos SF, contabilizados e revertidos informaticamente, no perfil do doente [18].

Os pedidos de medicação urgentes, que são fornecidos de modo a assegurar a terapêutica até ao próximo envio de medicação, são da responsabilidade deste setor. Podem ser preparados pelos farmacêuticos ou TSDT e são entregues pelos AO dos SF em horários pré-estabelecidos. Fora desse horário habitual, é da responsabilidade dos SC requisitantes o levantamento do pedido.

Além das tarefas descritas anteriormente, neste setor determina-se ainda a necessidade de conciliar a medicação habitual do doente (tomada no domicílio) com a do internamento, sendo esta prática designada de reconciliação terapêutica [19]. Assim, foi-me dada a oportunidade de participar de forma ativa, nesta tarefa, responsabilizando-me pela consulta de informações que possam ser pertinentes para este processo, nomeadamente, a causa do internamento, patologias, antecedentes relevantes para o caso e historial medicamentoso. Posteriormente, efetuava a conferência da medicação, a análise de parâmetros bioquímicos (por exemplo, clearance renal, taxa de filtração glomerular (TFG), níveis de ácido úrico), deteção de erros e a sua correção.

Diariamente ao realizar esta atividade, detetei algumas discrepâncias e incoerências medicamentosas. Destaco alguns exemplos, mais precisamente: um caso de omissão terapêutica, em que após a conferência da medicação de um doente, detetei que o mesmo no internamento não fazia a toma de memantina e oxigenoterapia, cujos tratamentos eram habituais no domicílio. Outra situação, em que no historial clínico (no S-Clínico), o médico fez referência que prescreveu bisoprolol e ao conferir a medicação do internamento (no SGICM), verifiquei que o doente não estava a tomar este medicamento. Por último, relacionado com o ajuste de doses, detetei que um doente com a função renal comprometida, estava a fazer uma dose de memantina e enoxaparina sódica desajustada à sua situação clínica. Todos estes exemplos descritos foram resolvidos com sucesso após o contacto com o médico. Assim, o farmacêutico apresenta um papel fundamental no aumento da segurança e eficácia da terapêutica medicamentosa e deve estar preparado para utilizar as ferramentas ao seu dispor e aconselhar o médico sempre que necessário.

3.4. Distribuição a Doentes em Ambulatório

A distribuição de medicamentos em regime ambulatório, pelos SF, permite a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes, provenientes das consultas externas e do hospital de dia. Com menos frequência e sempre que se justifique, esta dispensa pode ser efetuada a doentes internados no momento da alta, para completar o

tratamento no domicílio (por exemplo, antibióticos de uso exclusivo hospitalar) e ainda a doentes atendidos no serviço de urgência do hospital [20]. Além de ceder aos doentes os medicamentos de forma 100% comparticipada, permite um acompanhamento individualizado, promovendo uma maior vigilância a nível da adesão terapêutica e possíveis efeitos adversos. Esta dispensa apresenta algumas vantagens, das quais é importante realçar o facto de permitir a redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar, bem como os possíveis riscos inerentes a um internamento, uma vez que o doente poderá realizar o tratamento no seu ambiente familiar com maior comodidade [1].

As terapêuticas cedidas em ambulatório destinam-se a patologias legisladas em despachos e portarias, mas também podem abranger outras patologias que o Conselho de Administração da instituição autorize. No que diz respeito às patologias legisladas, nos SF do CHUCB dispensa-se medicação para a insuficiência renal crônica, esclerose múltipla e lateral amiotrófica, hepatite C, artrite reumatoide, vírus da imunodeficiência humana (VIH), foro oncológico, psiquiátrico, entre outros. Quanto à cedência de medicamentos para patologias não legisladas, inclui-se terapêutica de hipertensão pulmonar, hepatite B, entre outros [20].

A única situação na qual os SF dispensam medicamentos a doentes externos provenientes de outras instituições públicas ou privadas, encontra-se ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março [20]. Esta Portaria define um regime excecional de comparticipação para os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas, nas quais o médico prescriptor menciona expressamente o regime previsto. O doente deve fazer-se acompanhar da prescrição eletrónica impressa, onde vem indicado o número da consulta certificada do centro prescriptor. A prescrição tem de ser transcrita para o sistema informático e o Registo Mínimo de Biológicos preenchido, para ser enviado mensalmente pelos SF ao INFARMED [21].

De forma a assegurar as melhores condições na prestação de cuidados de saúde, este setor encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira, entre as 9 e as 17 horas [20], em instalações adequadas devidamente separadas das restantes áreas dos SF e facilmente acessíveis aos doentes com saída direta ao exterior. A sala de trabalho é constituída por duas secretárias de atendimento, equipadas com dois computadores, um contentor que permite o descarte de material corto-perfurante e um arquivo onde é

armazenado alguma documentação, nomeadamente, termos de responsabilidade assinados, folhetos informativos e impressos de hemoderivados.

Ao nível da organização dos medicamentos, os que necessitam de ser refrigerados encontram-se distribuídos por dois frigoríficos com monitorização contínua da temperatura. Os estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e alguns hemoderivados estão em cofre de dupla fechadura e os restantes medicamentos estão arrumados em dois armários metálicos, sendo um deles reservado para a especialidade de psiquiatria. Todos eles estão organizados por ordem alfabética de DCI.

Além disso, este setor apresenta um equipamento de dispensa semi-automática, o *Consis*, no qual tive a oportunidade de repor medicamentos. No meu entender, este equipamento apresenta como principais vantagens o facto da minimização de erros na dispensa e redução de tempo na procura da medicação. Por outro lado, fisicamente ocupa muito espaço, necessita de parametrizações constantes e nem sempre pode ser utilizado, uma vez que alguns medicamentos precisam de ser conservados em frigorífico ou apresentam embalagens que não são passíveis de ser armazenadas neste local, devido à sua dimensão ou configuração.

No decorrer do meu estágio neste setor, observei vários atendimentos e dispensas de medicamentos aos doentes e verifiquei a importância da responsabilidade do farmacêutico neste processo. A dispensa é iniciada mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica online, emitida por um médico do CHUCB (ou de outra instituição, para as situações contempladas na Portaria nº 48/2016, de 22 de março, através da apresentação de uma prescrição materializada) [20,21]. Numa primeira fase, o farmacêutico procede à validação da prescrição onde se identificam, para além dos dados do doente (nome, número do processo, entidade financeira responsável e número de beneficiário) e do médico (nome e número de cédula profissional), a designação dos medicamentos prescritos, a dose, a posologia, forma farmacêutica e o número de unidades a dispensar de acordo com a duração prevista para a terapêutica em questão ou a data da próxima consulta. Em caso de dúvidas ou eventuais alterações é contactado o médico prescriptor [20]. Se tudo na prescrição estiver em conformidade, procede-se à preparação e cedência da medicação.

Regra geral, apenas se dispensam medicamentos até um mês de tratamento, sendo que para tratamentos de duração superior são feitas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a um mês de tratamento [20]. Contudo, com a pandemia de COVID-19, todas as terapêuticas, sempre que possível, passaram a ser dispensadas

por períodos de tempo mais longos, após indicações neste sentido pelo INFARMED, sem prejuízo de continuar a ser avaliada a data da próxima consulta, garantindo que existe stock suficiente para atender às necessidades de outros doentes com a mesma medicação em causa e se o doente é aderente ao esquema posológico. Alguns exemplos destas situações são a medicação de planeamento familiar e a terapêutica antiretroviral dirigida ao VIH.

Na primeira vez que um medicamento é dispensado a um doente, deve ser sempre este a dirigir-se aos SF, identificado através do cartão de cidadão ou número de utente. Contudo, nas próximas visitas os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou ao cuidador designado, mediante a identificação de ambas as pessoas [20].

O farmacêutico cede a medicação ao doente com informação verbal, nomeadamente a posologia, via e modo de administração, as condições de armazenamento, os efeitos adversos que poderão ocorrer e medidas não farmacológicas que poderão aumentar a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do doente, lembrando sempre a importância da adesão à terapêutica [20]. Por exemplo, um doente a realizar quimioterapia deve ser alertado para a importância do uso de produtos, como cremes de hidratação, que poderão atenuar ou evitar os sinais e sintomas dérmicos (irritação ou secura). O farmacêutico cede, em cada primeira dispensa, informação escrita na forma de folheto informativo.

Toda a comunicação com o doente deve ser feita tendo em conta o nível da sua literacia, podendo ser reforçada com pictogramas representativos e informação escrita sob a forma de etiquetas e de folhetos informativos, cuja elaboração é da responsabilidade dos farmacêuticos do setor de ambulatório [20]. Além disso, como indicador de qualidade, estes folhetos informativos são revistos de 3/3 anos de modo a garantir a constante atualização da informação. Durante o meu estágio, o medicamento Pomalidomida (Imnovid®) foi autorizado para tratamento de um doente específico e tive a oportunidade de elaborar o correspondente folheto informativo. Além disso também elaborei um para ceder juntamente com a associação de Dolutegravir, Abacavir e Lamivudina (Triumeq®) e participei na revisão do folheto Ibrutinib (Imbruvica®).

Ainda no processo de dispensa, o farmacêutico tem o dever de alertar o doente quanto à responsabilidade da utilização da sua terapêutica, referindo as consequências que poderão advir caso não se verifique o cumprimento do plano terapêutico, a não

comparecência às consultas ou perda/roubo dos medicamentos. Neste sentido, o doente assina um termo de responsabilidade [20].

Para além do processo de dispensa de medicamentos, o farmacêutico no setor de ambulatório realiza inúmeras outras atividades relacionadas com a gestão de qualidade. Diariamente é feita a conferência das prescrições do dia anterior, que inclui a verificação da quantidade de medicamentos cedida, do centro de custo, lote (se aplicável) e número de imputação correspondente a cada cedência [20]. Adicionalmente também é realizado o seguimento farmacoterapêutico de doentes com terapêuticas que necessitam de um seguimento mais apertado, por exemplo, medicamentos biológicos, medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores orais, medicamentos para a Esclerose Múltipla, VIH, Vírus da Hepatite C (VHC), Vírus da Hepatite B (VHB), Tuberculose e Antipsicóticos [20]. Neste contexto, tive a responsabilidade de monitorizar individualmente estes doentes, num ficheiro Excel® organizado por patologias e medicamentos, registando o dia em que o doente levantou a sua medicação e a data esperada do próximo levantamento. Desta forma, é possível analisar a adesão à terapêutica, identificar possíveis doentes não aderentes e tomar as devidas medidas. Além disso também permite uma melhor gestão de stock e previsão de encomendas.

Relativamente às rotinas deste setor, semanalmente é realizado um pedido ao armazém central, de modo a efetuar a reposição do stock existente no ambulatório. Geralmente todas as quartas-feiras, é feita uma contagem do stock, na qual pude participar, com o objetivo de detetar discrepâncias entre o stock físico e o stock informático, sendo que o número de regularizações mensais de stock deve ser inferior a 3% para cumprir o indicador de qualidade.

De referir que o CHUCB estabelece protocolos de entrega de medicamentos em proximidade com outros hospitais. Um exemplo prático desta situação é o protocolo existente com o Hospital de Santo António do Porto que permite a entrega mensal do medicamento Tafamidis aos doentes residentes na zona da Covilhã, diagnosticados com polineuropatia amiloidótica familiar, também conhecida como “Doença dos Pezinhos”, evitando a deslocação destes doentes ao Porto. Uma vez que este medicamento não faz parte do GFT do CHUCB, nada é imputado ao stock do ambulatório.

3.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial

Os medicamentos sujeitos a controlo especial no CHUCB são os hemoderivados, os estupefacientes, psicotrópicos e as benzodiazepinas, cujo circuito está alocado ao setor de ambulatório dos SF.

3.5.1. Medicamentos Hemoderivados

Os hemoderivados são medicamentos derivados do plasma humano [22], dos quais se pode destacar a albumina humana, fatores de coagulação, antitripsina alfa-1, imunoglobulina Anti-D, entre outros.

Segundo o Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro, todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração dos medicamentos derivados do plasma humano aos doentes têm de ser registados em impresso próprio (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A.) (Anexo II), de modo a facilitar a identificação de possíveis relações de causalidade entre a administração terapêutica destes medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue [22,23]. O impresso anteriormente referido, de tamanho A4, é constituído por duas vias autocopiáveis, a “Via farmácia” e a “Via serviço” e por quatro quadros. O quadro A contém a identificação do médico prescriptor e do doente e o quadro B contém a requisição (medicamento, dose, frequência e duração do tratamento) e justificação clínica, sendo que em cada impresso, apenas pode ser prescrito um fármaco. Após o farmacêutico receber a requisição e validar os dois quadros (A e B), pode preencher o quadro C relativo à distribuição [22], no qual fica registado o número de cedência (sequencial com as restantes dispensas de hemoderivados nos SF), o nome do medicamento a dispensar, o lote, o laboratório de origem, número de unidades e ainda o número do CAUL do hemoderivado, emitido pelo INFARMED.

Após este processo, cada unidade medicamentosa fornecida é etiquetada pelos SF com a identificação do doente e do serviço requisitante. Por fim, o recetor do hemoderivado deve assinar a folha, comprovando a receção da medicação, e as vias devem ser separadas: caso seja o doente a fazer o levantamento, ambas as vias ficam na farmácia; caso seja um funcionário do serviço requisitante, a “Via serviço” é enviada juntamente com o hemoderivado para o serviço e a “Via farmácia” fica arquivada nos SF [22]. O encerramento do circuito dá-se com o preenchimento do quadro D (exclusivo da “Via serviço”) pelo enfermeiro responsável no momento de administração do

medicamento. Posteriormente, procede-se ao arquivo deste documento no processo clínico do doente. Caso a administração não seja realizada no prazo de 24 horas, o hemoderivado terá de ser devolvido aos SF, sendo registada informaticamente pelo farmacêutico a devolução e anotado na “Via Farmácia” e “Via Serviço” o número de unidades devolvidas e o número de registo da devolução [22].

Após a dispensa, o farmacêutico deve imputar, por doente, o hemoderivado dispensado, no programa informático, anotando no impresso o número de registo dessa imputação e a sua conferência é realizada no dia seguinte através da consulta de consumos [22].

Além das atividades descritas anteriormente, desde o ano de 2009, foi atribuído pelo Conselho de Administração do CHUCB à Comissão Transfusional (equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros e farmacêuticos), a verificação dos impressos de hemoderivados, por amostragem, e elaboração do relatório dessa auditoria a apresentar aos respetivos órgãos de gestão. Posto isto, são identificadas as não conformidades (por exemplo, ausência de diagnóstico/justificação clínica, ausência/ilegibilidade da assinatura do médico) e implementadas algumas medidas corretivas.

No decorrer do tempo neste setor, tive a oportunidade de acompanhar o circuito dos hemoderivados, auxiliando no preenchimento dos impressos de requisição, sob supervisão, bem como a sua imputação e respetiva conferência no dia seguinte. Além disso, colaborei na elaboração de documentação, tendo em vista a auditoria do circuito de hemoderivados.

3.5.1.1. Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia

O único SC que possui stock de hemoderivados é o serviço de imunohemoterapia, que pode proceder à cedência do medicamento, em casos emergentes definidos, quando o farmacêutico não se encontra em presença física nos SF (durante a noite no período de encerramento). Dentro das situações emergentes, destaca-se o início de tratamento com Complexo Protrombínico (AVC hemorrágico) e com Fibrinogénio Humano (hiperfibrinólise aguda), sendo o stock constituído por quatro ampolas de Complexo Protrombínico e quatro ampolas de Fibrinogénio Humano [24].

O serviço de imunohemoterapia é responsável pela validação da conformidade destas prescrições, condições de conservação e pela identificação de cada unidade. Após

dispensa do hemoderivado pelo respetivo serviço, o técnico responsável contacta os SF, no prazo máximo de 11 horas, para reposição das unidades gastas [24].

3.5.1.2. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Os MEP exigem um circuito especial de controlo e vigilância apertados, de modo a impedir o tráfico ilícito deste grupo de medicamentos para fins não terapêuticos, sendo sustentado por legislação própria. Assim, o Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, bem como a lista de medicamentos por ele legislados [7]. Além disso, as benzodiazepinas também estão incluídas neste circuito na tentativa de minimizar a banalização do seu uso. Neste sentido, fica claro que os SF são os principais responsáveis pelo armazenamento e distribuição controlada destes medicamentos no hospital.

Os stocks de MEP em cada SC são definidos de acordo com as necessidades destes, encontrando-se devidamente armazenados em cofre de dupla fechadura ou gaveta própria de um sistema semiautomático, o Pyxis™ [25].

Para os SC de menor consumo, a cedência dos medicamentos é efetuada nos SF mediante apresentação da prescrição realizada em impresso próprio, designado por “Anexo X” (Modelo nº1509) (Anexo III), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo INFARMED [25]. As folhas do livro de requisição são de formato A5, autocopiativas e constituídas por duas vias, o original e o duplicado. A requisição é feita pelos enfermeiros e deve ser validada pelo Diretor do Serviço ou legal substituto. Cada impresso corresponde aos movimentos de uma substância ativa, numa certa dosagem e forma farmacêutica, e pode conter o registo de administração a vários doentes, que também devem estar devidamente identificados [25].

No momento da reposição, cabe ao Farmacêutico assegurar-se que os registos no “Anexo X” estão devidamente preenchidos. A coluna da quantidade é lavrada e registado o total de unidades cedidas, acompanhado do número de lote. Este processo é finalizado com a assinatura do Farmacêutico e responsável pela receção, ficando o original nos SF e o duplicado acompanha os MEP para os SC. No caso de quebra ou desperdício acidental, tem que ser feito o registo na própria folha do “Anexo X”, e terá que ser assinado por dois enfermeiros [25].

Nos SC de maior consumo, os MEP encontram-se armazenados nos Pyxis™, sendo os farmacêuticos do setor de ambulatório responsáveis pela sua reposição no próprio SC, consoante o consumo efetuado. Nesta situação, o “Anexo X” é substituído por

listagens impressas do sistema semiautomático, conforme autorização do INFARMED [25].

Após a dispensa, o farmacêutico procede à imputação (informaticamente) dos MEP, sendo o registo efetuado ao serviço, identificando o SC requisitante, a substância, quantidade e respetivo lote cedido. Tal como descrito para os hemoderivados, o número de imputação é registado na via original e a sua conferência realizada no dia seguinte. Trimestralmente é enviado ao INFARMED uma relação dos movimentos e MEP utilizados em tratamento médico, segundo o modelo *Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos*, devidamente assinado pelo Diretor dos SF [25].

Relativamente a este circuito de distribuição, à semelhança dos hemoderivados tive oportunidade de colaborar na imputação e conferência das requisições do “Anexo X” dos MEP e além disso, acompanhei uma farmacêutica na monitorização e reposição destes medicamentos no sistema Pyxis™, nos SC de Urgência Geral, Urgência Pediátrica e Bloco Operatório.

4. Produção e Controlo: Farmacotecnia

A área da produção e controlo de medicamentos nos SF Hospitalares apresenta como foco principal as atenções nos doentes, para que estes possam ter acesso a uma terapêutica individualizada e personalizada. Desta forma, a preparação da medicação deve ser cuidadosamente efetuada em condições e locais adequados, por profissionais de saúde altamente especializados, seguindo normas previamente estabelecidas que devem ser cumpridas, tanto para minimizar a ocorrência de erros relacionados com o processo de produção, como para maximizar o efeito terapêutico dos medicamentos produzidos e assegurar a máxima qualidade e eficácia [1].

O setor de Farmacotecnia dos SF do CHUCB encontra-se dividido de acordo com o tipo de medicamentos que se pretende preparar, em três espaços físicos distintos: uma sala de preparação de formulações estéreis, um laboratório de farmacotecnia destinado à preparação de manipulados não estéreis e uma sala destinada à reembalagem de medicamentos.

4.1. Preparações estéreis

A preparação de formulações estéreis deve ser feita em áreas limpas e com cuidados especiais, de modo a minimizar o risco de contaminação microbiológica e a existência de pirogênios [1]. Assim, na sala de preparação de formulações estéreis dos SF do CHUCB, existem dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium*, cada um constituído por uma “pré-sala” (antecâmara) e uma “sala de trabalho”. A pré-sala é o local onde o manipulador se equipa e efetua a lavagem e desinfeção das mãos. Quanto às salas de trabalho, uma delas constitui o espaço onde se efetua a preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis e possui uma câmara de fluxo de ar laminar vertical de classe II, tipo B. Neste tipo de câmara é criada uma barreira de ar localizada entre o operador e a zona de trabalho e a mesma dispõe de dois filtros *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA), em que um é responsável por filtrar o ar que entra na zona de trabalho e o outro filtra o ar que é expulso para o exterior, garantido a proteção do operador, do produto manipulado e do ambiente. A outra sala de trabalho, destina-se à preparação de nutrição parentérica (NP) e diversas soluções estéreis (por exemplo, colírios) e ao contrário da anterior, possui uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, garantindo apenas a proteção microbiológica do produto que se está a manipular e não do operador. Refiro ainda que esta câmara dispõe também de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de trabalho [26-28].

O acesso a estes sistemas modulares de salas limpas é restrito ao profissional de saúde envolvido na manipulação (farmacêuticos) e limpeza (AO). As portas devem permanecer fechadas e todos os materiais que vão ser utilizados na preparação das formulações, são desinfetados com álcool 70% esterilizado e entram por uma janela *transfer* de dupla porta. Além disso, as salas devem ter apenas o mobiliário essencial, e este deve ser em inox e de fácil limpeza. Devo ainda referir que, sempre que necessário, a comunicação entre o farmacêutico localizado no interior da sala limpa e o localizado no seu exterior pode ser feita através de uma membrana de comunicação [27,28].

No exterior dos sistemas modulares, encontram-se duas secretárias equipadas com computadores onde os farmacêuticos efetuam a validação das prescrições de medicamentos a preparar, um arquivo de apoio à área e ainda diversos armários e estantes onde se encontram alguns medicamentos e equipamentos necessários ao funcionamento do setor. No caso dos citotóxicos, como referido anteriormente, estes devem encontrar-se segregados dos restantes medicamentos e produtos farmacêuticos, com identificação clara nos locais de armazenamento (fita adesiva sinalizadora de riscas vermelhas e brancas) e livres do perigo de queda.

4.1.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos

Os medicamentos citotóxicos são utilizados a nível hospitalar, como forma de tratamento de neoplasias malignas, baseando-se assim, na utilização de substâncias químicas isoladas ou em combinação. Assim, a reconstituição de citotóxicos consiste no manuseamento de fármacos que inibem ou diminuem a divisão de células neoplásicas e que se destinam a ser administradas por via parentérica (sendo a via intravenosa a mais comum) [27]. Neste sentido, os citotóxicos são classificados como medicamentos de risco elevado, dada a sua natureza, potência farmacológica e margem terapêutica estreita, pelo que se torna essencial a sua manipulação por profissionais especializados, em instalações e equipamentos próprios, segundo procedimentos técnicos específicos [26].

No CHUCB, todos os doentes com indicação para fazerem quimioterapia em determinado dia da semana encontram-se listados. Deste modo, assim que o doente chega ao hospital de dia, realiza análises clínicas que determinam o estado evolutivo da doença e a necessidade ou não de efetuar quimioterapia. De seguida, após confirmação da equipa médica, o serviço de enfermagem contacta, via telefone, um farmacêutico responsável pelo setor de farmacotecnia, de que o doente se encontra em condições de receber a medicação do protocolo quimioterápico prescrito. Contudo, a preparação de um citotóxico é sempre precedida da respetiva prescrição médica. Assim, compete ao farmacêutico efetuar a validação da prescrição médica, que deve conter os seguintes elementos: a identificação correta do doente (nome completo, número do processo, idade), o diagnóstico clínico, parâmetros antropométricos (peso, altura, área de superfície corporal), parâmetros fisiológicos (creatinina, clearance de creatinina e outros elementos importantes para o cálculo das doses), esquema terapêutico e a fase do tratamento (número e dia do ciclo, linha terapêutica) [27,29]. Geralmente as doses de quimioterapia baseiam-se na área de superfície corporal (mg/m^2), mas também podem ser calculadas com base no peso (mg/kg) ou na AUC (área sobre a curva do gráfico concentração de fármaco em função do tempo). Como medida de controlo da qualidade, semanalmente, recorrendo aos dados fornecidos e às fórmulas preconizadas para cada fármaco e cada protocolo, o farmacêutico procede à validação da fórmula e ao seu registo em pasta informática específica. Este procedimento acontece sempre que um novo doente inicia um protocolo (Ciclo 1) ou sempre que há desconfiança de que pode existir um desvio no cálculo, nomeadamente quando há atualização do software.

De referir ainda que, constitui um objetivo da área, fazer o registo da hora da confirmação do protocolo, assim como o da chegada da terapêutica ao doente, uma vez que os SF dispõem de um máximo de duas horas para que a medicação seja preparada e

entregue no hospital de dia. Assim, diariamente, no final de cada dia de trabalho, calculei os tempos de espera para cada doente, registei a média dos mesmos, o número de preparações efetuadas nesse dia, assim como o número de preparações que haviam ultrapassado as duas horas. Por fim, o registo é arquivado no dossier dos indicadores de qualidade.

Validada a prescrição, inicia-se o processo de preparação dos citotóxicos dos protocolos confirmados, através da impressão de um mapa em duplicado, que contém a identificação do serviço e do doente, dados do doente, o protocolo prescrito e sua periodicidade, descrição da medicação a preparar, via de administração, designação e volume do solvente onde se vai diluir o citotóxico (se for o caso), tempo e ordem de administração e identificação do médico prescritor [27]. Neste sentido, uma das vias mantém-se na farmácia e a outra acompanha a medicação preparada e depois é arquivada no processo clínico do doente. Além disso, são ainda impressos os rótulos a colocar nas preparações, sendo que a designação de medicamento “Citotóxico” deve encontrar-se realçada a cor.

Tal como referido anteriormente, o processo de preparação dos medicamentos citotóxicos é realizado no respetivo sistema modular de salas limpas. Assim, antes do início da manipulação, liga-se a câmara de fluxo de ar laminar vertical e aguarda-se cerca de meia hora para o sistema estabilizar [27]. De seguida, selecionam-se todas as matérias-primas e material clínico necessário à manipulação dos medicamentos citotóxicos, são registadas as validades, lotes e quantidades de material a usar e coloca-se num tabuleiro metálico juntamente com os rótulos. Esse tabuleiro é colocado no *transfer* do sistema modular.

Neste sentido, após a estabilização do sistema, são registados, em impresso próprio afixado no exterior do mesmo, os valores de temperatura e pressão na pré-sala e na sala de trabalho, sendo que os critérios de aceitação para os mesmos são: $P > 1 \text{ mmH}_2\text{O}$ na “Pré-sala”, $P \leq 0 \text{ mmH}_2\text{O}$ na “Sala de trabalho” e $T < 25 \text{ }^\circ\text{C}$. Neste sistema recorre-se a um diferencial de pressão entre a sala de trabalho (pressão negativa) e a antecâmara (pressão positiva) com o intuito de impedir a contaminação das zonas limpas [26,27]. Diariamente, estes parâmetros eram registados por mim e validados por um farmacêutico.

O farmacêutico, antes de entrar na pré-sala deve estar desprovido dos seus objetos pessoais e equipado com uma farda hospitalar. De seguida, já na pré-sala, o mesmo coloca o equipamento de proteção individual (EPI) e efetua a lavagem e desinfeção das

mãos, antes de entrar para a sala de trabalho. A colocação deste EPI deve ser feito por uma ordem específica, da zona mais “suja” para a mais “limpa”, começando pelo cobrepés, touca, máscara (bico de pato com filtro P2) e efetua a lavagem das mãos. Posteriormente, coloca uma bata esterilizada reforçada com mangas compridas e punhos apertados, realiza uma nova lavagem assética das mãos com uma solução alcoólica e calça dois pares de luvas, em que pelo menos o par exterior deve ser estéril e colocado sobre os punhos da bata [27]. Finalmente, o farmacêutico acede à sala de trabalho, recolhe o material colocado na janela *transfer* de dupla porta e procede à limpeza da câmara com álcool isopropílico a 70% esterilizado com o objetivo de garantir a assepsia durante a manipulação dos medicamentos citotóxicos.

Durante a minha permanência neste setor, verifiquei através da janela do sistema modular que há certos cuidados na preparação de citotóxicos, que são sempre tidos em conta pelos farmacêuticos aquando da preparação, nomeadamente, a utilização de técnicas asséticas, manipulando os medicamentos sempre no centro da câmara, com a porta de vidro frontal devidamente posicionada, de forma a proteger convenientemente o operador. Ao nível do material utilizado, recorrem-se a seringas de tamanho adequado ao volume que se vai manipular, não devendo ocupar mais de $\frac{3}{4}$ da capacidade da seringa. Além disso são utilizados sistemas de conexões “luer-lock” para garantir a estabilidade mecânica do sistema e evitar pressões positivas dentro dos frascos. Sempre que possível, as agulhas devem ser substituídas por spikes, uma vez que, além de facilitarem os processos de aspiração e reconstituição, diminuem os riscos inerentes ao uso de agulhas (nomeadamente picadas e gotejamento). Outra técnica utilizada para prevenir a libertação de aerossóis de citotóxicos, é trabalhar com uma gaze na junção do corpo da seringa com a agulha (quando esta é utilizada) [27].

Todos os objetos perfurantes devem ser rejeitados para um contentor de plástico rígido e os restantes materiais que tenham entrado em contacto com os citotóxicos (resíduos hospitalares de classe IV) devem ser descartados para os sacos vermelhos para incineração [27].

Por norma, os citotóxicos preparados são sempre protegidos da luz solar com papel de alumínio e devidamente identificados por cima deste invólucro com um rótulo e pictogramas autocolantes, que os classificam de acordo com o seu grau de perigo em “Citotóxico”, “Citotóxico Irritante” e “Citotóxico Vesicante”. Estas sinaléticas foram adotadas pelos SF do CHUCB no sentido de alertar o profissional de saúde que administra o citotóxico, para as ações que deve tomar numa eventual situação de extravasamento vascular do produto.

De referir que, alguns dos esquemas terapêuticos incluem a prescrição de medicação adjuvante no controlo de sintomas induzidos pela quimioterapia citotóxica, sendo eles, medicamentos anti-eméticos, anti-histamínicos, imunossuppressores, antidiarreicos, entre outros.

Neste sentido, já no exterior do sistema modular, os citotóxicos preparados são acondicionados num saco, de fecho adesivo, apropriado ao seu transporte, juntamente com a medicação adjuvante e uma cópia do regime quimioterapêutico do doente que, por sua vez, deverá ser colocado dentro de uma maleta hermética estanque, devidamente identificada. De seguida, esta maleta é transportada por um motorista até ao hospital de dia, para que de seguida seja administrado ao doente indicado [27].

Após a conclusão do trabalho, tanto o sistema modular de salas limpas como a câmara de fluxo de ar laminar devem permanecer em funcionamento por um período adicional de 20 minutos para que sejam eliminadas quaisquer partículas que ainda estejam em circulação [27].

No final do dia, o farmacêutico realiza a imputação das matérias-primas (medicamentos e soros) consumidas ao stock correspondente ao setor da farmacotecnia e arquiva num dossier próprio os registos dos protocolos de medicamentos citotóxicos preparados.

Durante a minha passagem pelo setor de farmacotecnia, fui responsável por fazer o registo da hora de confirmação dos protocolos de quimioterapia e colaborar no registo das pressões e temperaturas no interior dos sistemas modulares de salas limpas. Além disso, tive a oportunidade de assistir a várias preparações de citotóxicos. Participei na seleção de medicamentos citotóxicos e na pré-medicação necessários para responder ao perfil farmacoterapêutico de cada doente. Contribuí no emprego de todas as técnicas assépticas e desinfeção de todo o material que daria entrada na câmara de fluxo de ar laminar, bem como a identificação dos citotóxicos preparados com a respetiva sinalética e o seu acondicionamento nas maletas herméticas.

Por último, foi-me explicado que em alguns casos, durante a preparação dos citotóxicos, apenas é necessário utilizar uma parcela do seu conteúdo, podendo realizar-se o aproveitamento das porções remanescentes dos medicamentos citotóxicos. Contudo, este aproveitamento nunca excede os sete dias de utilização após abertura, sendo que nunca são misturadas alíquotas de laboratórios diferentes. Destaco ainda que, este procedimento apenas é aplicável a medicamentos citotóxicos já diluídos e não

aqueles que requerem diluição dentro da câmara, uma vez que não se dispõe de informação adicional por parte do laboratório. Nesse sentido, participei no preenchimento de uma folha de registo das porções remanescentes de medicamentos utilizadas na câmara de fluxo de ar laminar vertical, contribuindo para os indicadores de qualidade do setor de farmacotecnia.

4.1.1.1. Procedimento em caso de derrame de citotóxicos

Os SF do CHUCB possuem um procedimento em caso de derrame ou exposição acidental de citotóxicos, que deve ser do conhecimento de todos os profissionais de saúde. Para resolução destes acidentes, existem dois “estojos de acidentes” em locais estrategicamente planeados, onde há um maior risco de estes acontecerem, como é o caso da zona de receção de encomendas e sala de preparação de formulações estéreis. Estes estojos, devem estar devidamente identificados, com todo o material necessário, nomeadamente, material de demarcação do local, EPI (luvas, touca, máscara de filtração de partículas P3, óculos de segurança, bata com reforço, proteção para calçado), material absorvente, pinça ou pá, solução de irrigação de NaCl 0,9%, agente de descontaminação e saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha. Após um caso de derrame, o estojo deve ser imediatamente repostado e selado para manter a integridade e o incidente deve ser registado num formulário próprio e comunicado ao serviço de segurança e saúde no trabalho [26,30].

4.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica

Sempre que existem limitações na ingestão por via entérica, quer por incapacidade do doente, quer por disfunção do trato gastrointestinal, torna-se fundamental assegurar o aporte de nutrientes necessários, através do recurso a regimes de nutrição artificial, como é o caso da NP.

Nos SF do CHUCB, existem quatro tipos de bolsas de NP fornecidas pela indústria farmacêutica (Anexo IV), que se diferenciam no aporte calórico, via de administração (central ou periférica) e constituição quantitativa. As bolsas com diferentes vias de administração diferem na sua osmolalidade, sendo que a via central tem uma maior osmolalidade. Ao nível da constituição, as bolsas contêm macronutrientes (soluções de glucose, lípidos e aminoácidos) e eletrólitos, separados em compartimentos selados que se devem romper aquando da sua preparação. Além disso, sempre que necessário e mediante prescrição médica, estas bolsas são aditivadas com vitaminas hidro e

lipossolúveis, oligoelementos e eletrólitos. No entanto, deve comprovar-se a sua compatibilidade antes de os introduzir na bolsa de NP [28].

O procedimento de preparação de uma bolsa de NP tem início através da validação da respetiva prescrição médica, pelo farmacêutico responsável do presente setor. De seguida, deve selecionar-se o protocolo prescrito, efetuar o preenchimento dos campos respeitantes aos lotes de cada um dos componentes a utilizar na preparação, indicar o ritmo de perfusão, o médico prescritor e emitir a ficha de preparação e o rótulo a colocar na bolsa. A partir daqui reúnem-se as bolsas, aditivos e soluções de reconstituição necessárias à preparação, desinfetam-se e colocam-se na janela *transfer* de dupla porta da sala de trabalho.

À semelhança da reconstituição dos fármacos citotóxicos injetáveis, a preparação das misturas de nutrição parentérica é feita no sistema modular, com todos os cuidados descritos anteriormente para os preparados estéreis. Contudo, ao contrário da anterior, a sala de trabalho é constituída por uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, garantindo apenas a proteção do produto. Outra diferença reside nas pressões recomendadas para o funcionamento da pré-sala e da sala de trabalho, sendo que neste caso ambas são positivas: entre 1-2 mmH₂O na “Pré-sala” e entre 3-4 mmH₂O na “Sala de trabalho”. Os valores de temperatura deverão ser inferiores a 25 °C [28]. Todas as operações de manutenção e limpeza são realizadas da mesma forma que o sistema de salas de preparação de citotóxicos, bem como a preparação do manipulador e técnicas de assepsia.

Durante a minha presença neste setor, tive a oportunidade de preparar uma bolsa de NP da marca Nutriflex®, sendo que antes de iniciar a manipulação desinfetei a superfície, as paredes da câmara e as luvas com álcool isopropílico estéril a 70%. No momento da reconstituição e aditivação da bolsa, de acordo com as instruções do laboratório fornecedor, primeiramente rompe-se a zona selada que separa os aminoácidos da glucose e inserem-se os oligoelementos. De seguida rompe-se a zona de separação dos lípidos e inserem-se as vitaminas previamente reconstituídas em água para soluções injetáveis. Durante este processo, todo o material cortante e perfurante é descartado para o contentor amarelo e a cada passo de mistura e adição dos componentes, é necessário verificar se ocorre a formação de precipitados, partículas em suspensão ou separação de fases. Finalizada a sua preparação, as bolsas são rotuladas, acondicionas em embalagens de alumínio protetoras da luz e armazenadas nas câmaras frigoríficas até ao seu transporte para o SC a que se destina.

4.1.3. Preparações Extemporâneas Estéreis

Além da manipulação dos medicamentos citotóxicos na câmara de fluxo de ar laminar vertical, há outros medicamentos que são aí preparados. Neste sentido, tive a oportunidade de assistir à preparação de um anticorpo monoclonal, designado bevacizumab, utilizado *off-label* pelos oftalmologistas no tratamento do edema macular, associado às oclusões venosas. Outra formulação preparada em ambiente estéril é a cefuroxima, utilizada para a cirurgia de ambulatório de oftalmologia na profilaxia de infecção em doentes submetidos a tratamento das cataratas. O processo de preparação é semelhante aos dos medicamentos citotóxicos, mas o arquivo das fichas de preparação é feito em dossiers separados.

Na câmara de fluxo de ar laminar horizontal, além das bolsas de NP, assisti à preparação de um colírio de atropina, utilizado na prevenção da progressão da miopia em crianças.

4.1.4. Controlo microbiológico

O controlo microbiológico destina-se a garantir que todas as preparações efetuadas seguem padrões rigorosos de qualidade e esterilidade. Assim, tanto para as preparações de citotóxicos como para as preparações de NP, periodicamente são efetuados quatro tipos de ensaios, nomeadamente, o controlo da técnica assética do manipulador (Controlo de produto), amostras de superfície (zaragatoa), “dedadas” de luva e amostras de ar passivo (Placas de sedimentação) [27,28].

O ensaio de controlo do produto tem como objetivo demonstrar a técnica assética do manipulador, avaliando uma porção do produto estéril preparado. Neste sentido, semanalmente, na câmara de preparação de NP, este controlo efetua-se com a remoção de duas amostras de 5 mL de uma bolsa de NP e na câmara de preparação de citotóxicos, são preparadas duas amostras, cada uma constituída por 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% e 2,5 mL de água destilada para injetáveis [27,28]. Saliento que as amostras não contêm citotóxicos, dado o perigo associado à sua manipulação. Além disso, este controlo deve ser feito em duplicado para pesquisa de fungos e bactérias.

Relativamente ao controlo da superfície, este ensaio é realizado quinzenalmente com o auxílio de uma zaragatoa em tubo estéril, em dois locais distintos das câmaras de fluxo de ar laminar, uma no centro da superfície de trabalho, uma vez que poderá ser o local de maior contaminação, e outra em local rotativo nas restantes superfícies. Além

disso, este controlo também é realizado, mensalmente, na sala limpa, passando a zaragatoa nas paredes da mesma, de forma rotativa [27,28].

O controlo das “dedadas” de luvas é efetuado para verificar a esterilidade das luvas utilizadas durante a manipulação dentro das câmaras de fluxo laminar. Desta forma, quinzenalmente, são colocadas em duas placas de meio gelose sangue as dedadas dos cinco dedos de ambas as mãos do manipulador [27,28].

Por último, as amostras de ar passivo são recolhidas quinzenalmente, pelo contacto deste com placas de meio gelose sangue. Assim, são colocadas duas placas dentro das câmaras de fluxo laminar e outras duas nas respetivas salas limpas. Uma das placas permanece fechada, servindo como controlo e outra aberta, para detetar algum tipo de microrganismo. Estas placas devem permanecer pelo menos 4 horas nos locais definidos [27,28]. Posteriormente, cada um destes controlos é enviado para o laboratório de patologia clínica para se averiguar a ocorrência de crescimento microbiano [28].

Durante a minha passagem pelo setor de farmacotecnia, tive oportunidade de acompanhar e auxiliar na recolha de amostras para a realização dos ensaios descritos anteriormente.

4.2. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis, também designadas de manipulados, é mais uma das tarefas afeta aos SF, incluindo a preparação de fórmulas magistrais (todos os medicamentos preparados em farmácia, sob indicação de uma receita médica) e preparados officinais (todos os medicamentos preparados segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário) [31].

No CHUCB, a preparação destes manipulados é realizada no laboratório de farmacotecnia, composto por uma zona de documentação e arquivo, duas bancadas de trabalho, balanças, armários de apoio com todo o material lavado, armários com as matérias-primas, uma estufa, um lava-loiças, um lavatório para lavagem das mãos e contentores para os vários tipos de lixo.

Neste sentido, para que qualquer medicamento seja manipulado no interior dos SF, deve ser sempre feito um pedido de um SC, uma prescrição médica ou até mesmo uma requisição de outro setor da farmácia, que posteriormente é validado por um farmacêutico que verifica a segurança e eficácia do medicamento, nomeadamente as dosagens das substâncias ativas e a inexistência de incompatibilidades e interações, a

adequabilidade do serviço requisitante e as quantidades pedidas. Após a validação, a requisição é entregue ao TSDT responsável pela preparação de formas farmacêuticas não estéreis, que emite a ficha de preparação do manipulado onde constam todos os passos a seguir, matérias-primas e respectivas quantidades, e materiais necessários [31].

Antes de iniciar a manipulação, o TSDT deve equipar-se corretamente e assegurar-se de que todo o local, equipamentos e materiais se encontram em boas condições de conservação e limpeza [31,32].

De acordo com as características do manipulado, no fim da manipulação deve proceder-se aos ensaios de verificação recomendados e passíveis de serem realizados no laboratório existente. A verificação das características organoléticas (aspeto, cor, quantidade, odor) é obrigatória, assim como a determinação do valor de pH para todas as formulações de administração por via oral ou otológica [31].

Posteriormente realiza-se o embalamento e a rotulagem de cada recipiente de acondicionamento, com propósito de fornecer toda a informação necessária ao doente. No rótulo deve ser destacado as seguintes informações: via de administração, posologia, validade e identificação do doente (se aplicável) e caso seja uma preparação de uso externo deve conter uma etiqueta em fundo vermelho com essa informação, de acordo com a legislação em vigor. Pode ainda ser acrescentado ao rótulo algum pictograma referente à toxicidade ou que alerta para embalagens semelhantes, se se considerar relevante [31,32].

Após o processo anteriormente descrito, o farmacêutico é responsável por supervisionar o cumprimento dos procedimentos de preparação, nomeadamente, identificação das matérias-primas, excipientes e quantidades utilizadas, confirmação dos cálculos necessários, validação dos ensaios de verificação e forma final da preparação, bem como a respetiva documentação. Qualquer inconformidade deve ser registada informaticamente, contribuindo para o indicador de qualidade desta área. Posta a validação, o farmacêutico tem de assinar a ficha de preparação para comprovar a validação e arquivar a mesma [31].

Durante o período de estágio, pude participar ativamente na validação farmacêutica de algumas preparações, mais especificamente, uma suspensão de nistatina de uso externo, indicada para o tratamento de candidíase da cavidade bucal e uma solução aquosa de ácido acético a 3% de uso externo, indicada para afeções da pele e sua desinfeção.

4.3. Reembalagem

Os SF do CHUCB realizam a reembalagem de medicamentos orais sólidos (cápsulas e comprimidos), destinados ao sistema de DIDDU e ao regime de ambulatório. Este processo surge da prescrição de determinados medicamentos, que não existem comercializados nas doses prescritas e que sejam fornecidos pela indústria em embalagens multidose, sendo necessário reembalá-los individualmente. Neste sentido, a reembalagem deve ser feita em recipientes que assegurem a estanquicidade, proteção mecânica, da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica [33].

A reembalagem é geralmente realizada por um TSDT convenientemente equipado com bata limpa, touca, máscara e luvas, numa zona limpa e reservada para o efeito. A sala é constituída pela área de fracionamento e desblisteramento, a área de reembalados não conferidos (onde esperam em quarentena até à libertação do lote) e a área de reembalados conferidos (prontos a ser usados). Além disso, ainda é possível encontrar dois equipamentos utilizados neste procedimento, sendo eles, a máquina semi-automática de reembalagem (MSAR) e o FDS [33]. Relativamente ao FDS, esta máquina permite a reembalagem de comprimidos inteiros e cápsulas, excetuando todos os medicamentos citotóxicos, fotossensíveis e termolábeis. Contudo, o reembalamento de formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas pode também ser realizado na FDS sempre que a MSAR se encontre inoperacional. Além disso, a FDS é constituída por uma secção de armazenamento que possui cassetes calibradas para determinados medicamentos, dosagem e laboratório [33]. Por sua vez, a MSAR é utilizada para a reembalagem de cápsulas e comprimidos contendo fármacos citotóxicos e, ainda comprimidos fotossensíveis (utilização de mangas opacas). Os comprimidos que são divisíveis podem apresentar-se inteiros, ou ser fracionados em metades, terços ou quartos. De forma idêntica à FDS, esta máquina não procede à reembalagem de fármacos termolábeis nem aqueles cujas características são alteradas mediante a operação [33].

Antes de iniciar a reembalagem, as máquinas e as áreas de trabalho devem ser limpas e o medicamento a reembalar deve ser inspecionado de forma a verificar que se encontra em boas condições. Apenas pode ser reembalado um único princípio ativo e lote, de cada vez, de forma a evitar contaminações cruzadas [33]. Sempre que o medicamento se encontre acondicionado em blister, tem de existir uma etapa inicial de desblisteramento, que pode ser manual ou com recurso a uma máquina manual de desblisteramento, a Sepha Press Out®, sempre que a quantidade a reembalar o

justifique. Se for necessário fracionar os comprimidos para ajustar as doses, recorre-se a um bisturi, de lâmina diferente para cada substância ativa [33].

Quando uma operação de reembalagem termina, as mangas de medicamentos obtidas são recolhidas, identificadas com pictograma identificativo do tipo de fração, se aplicável, e são colocadas em quarentena até libertação do lote. A libertação de um lote de reembalagem só poderá ser feita após validação pelo farmacêutico afeto ao setor de farmacotecnia. A validação contempla a verificação da manga do medicamento reembalado, nomeadamente a quantidade de medicamento em cada saqueta (inteiro ou fração) e a conferência do rótulo, que deve incluir a designação da substância ativa (DCI), dosagem, forma farmacêutica, etiqueta identificativa de fração (se aplicável), validade, lote, laboratório produtor, hospital de reembalagem e número de unidades reembaladas. Por norma, a validade do medicamento reembalado é de no máximo 6 meses contados a partir da data de enchimento, salvo se a validade original for inferior a este período. Posto isto, todo o processo deverá ser registado e são anexas as cartonagens dos medicamentos originais e uma saqueta vazia. Sempre que uma não conformidade é detetada deve ser imediatamente corrigida e registada a intervenção, a qual constitui um indicador de qualidade [1,33].

Ao longo do estágio tive oportunidade de auxiliar no processo de validação, verificando e comparando os medicamentos reembalados pela FDS e pela MSAR, com as cartonagens dos medicamentos originais.

5. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

A farmácia clínica é um conceito que define as atividades e os serviços prestados pelo farmacêutico, tendo em conta o doente e a melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis [1,34]. Assim, no CHUCB, o farmacêutico hospitalar tem a possibilidade de acompanhar diretamente a utilização do GFT do hospital, controlar o tempo de antibioterapia e antibióticos de uso restrito, monitorizar a utilização de medicamentos, acompanhar a nutrição artificial, integrar visitas clínicas, monitorizar níveis séricos de fármacos, farmacovigilância, adesão à terapêutica, elaborar guidelines e protocolos, fornecer informação de medicamentos e elaborar quadrimestralmente a Newsletter dos SF [34].

Para além das atividades descritas, uma das ações desenvolvidas no setor da DDDU é a adequação da prescrição de medicamentos para administração por sonda nasogástrica ou com tubo PEG (Do inglês *Percutaneous endoscopic gastrostomy*). Neste âmbito, consultando algumas fontes de informação, participei diariamente na avaliação da possibilidade e modo de administração dos medicamentos orais por sonda, registando no campo das observações do sistema informático, as indicações da administração ou possíveis alternativas aos medicamentos em questão. Por exemplo, para o medicamento olanzapina em comprimidos, consultando o “Guia para a administração de medicamentos a pacientes com problemas de deglutição” (Hospital Universitário La Paz, Madrid, 2021), introduzi a observação de que o comprimido deve ser pulverizado e dispersado em 20 mL de água, e ainda que a possível alternativa são os comprimidos orodispersíveis de olanzapina. Contudo, um dos grandes obstáculos detetados neste processo é a impossibilidade de algumas formas farmacêuticas poderem ser administradas por esta via, uma vez que não podem ser trituradas/fracionadas (comprimidos) ou não podem ser abertas (cápsulas). Um exemplo deste último caso, são as cápsulas gastrorresistentes de pantoprazol, que por fatores como a sua estabilidade e perda de eficácia, impedem a sua administração por sonda, tendo sido substituídas por comprimidos orodispersíveis de lansoprazol.

Outra atividade recentemente desenvolvida pelos SF é a “Consulta Farmacêutica”, sendo esta da responsabilidade do setor da farmacotecnia. Assim, o principal objetivo desta consulta é realizar a farmacovigilância ativa de alguns doentes que apresentam regimes terapêuticos com medicamentos recém introduzidos no GFT. Até ao momento, apenas o SC de pneumologia oncológica se inclui nesta atividade. Neste âmbito, o farmacêutico responsável seleciona alguns doentes desse SC e no dia anterior ao protocolo de quimioterapia (QT) que os doentes vão realizar no hospital de dia, são contactados no sentido de tentar perceber se estão dispostos a aceitar participar nesta consulta. Além disso, são informados de que devem trazer toda a informação da terapêutica concomitante, nomeadamente, nome do medicamento, dosagem/forma farmacêutica e posologia (dose, frequência, via de administração, horário). Durante o meu estágio, após o consentimento de um doente selecionado, foi-me solicitado fazer o preenchimento de um impresso próprio com alguns dados, como o nome, número do processo, idade, o género, a altura, a evolução do seu peso e os problemas de saúde que apresenta. O impresso ainda contém um espaço dedicado às observações, à terapêutica hospitalar, ao protocolo de QT e à terapêutica concomitante. Além disso, são elaboradas umas tabelas com as possíveis RAM presentes no RCM dos medicamentos do protocolo de QT do doente, para facilitar a organização da consulta. Posto isto, após

todos os dados recolhidos, é realizada uma análise de possíveis interações medicamentosas, de modo a criar um plano de intervenção farmacêutica e transmitir ao médico que acompanha o doente as informações recolhidas. Neste sentido, esta atividade permite a comunicação entre médicos e farmacêuticos, uma ferramenta relevante na prestação de cuidados de saúde ao doente.

Em seguimento do processo de informação de medicamentos, apercebi-me de que os farmacêuticos são frequentemente contactados por médicos, enfermeiros e mesmo pelos próprios doentes, para um aconselhamento e cedência de informação relativamente aos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos. Neste sentido, considera-se que a dispensa deste tipo de informação pode ser passiva, quando consta de respostas a questões colocadas pelos profissionais de saúde, ou ativa, na medida em que é realizada por iniciativa própria dos SF, tal como a realização de seminários, elaboração de folhetos informativos (para o doente), entre outros [1,3].

Efetivamente, para facilitar o seu desempenho, os SF dispõem de uma base de dados partilhada para o registo e consulta de informação. Assim sendo, o farmacêutico ao receber o pedido de informação faz o registo da questão colocada, a respetiva resposta, a fonte bibliográfica utilizada, o tempo de resposta, e identificação do farmacêutico interveniente. Desta forma, as respostas às mesmas questões podem ser dadas de forma mais rápida e uniforme. Do mesmo modo, todas as intervenções dos farmacêuticos nos perfis farmacoterapêuticos dos doentes são também registadas numa plataforma, onde devem ser descritos todos os problemas identificados e a sua resolução [35].

Devo referir ainda que, durante o período de estágio, pude observar e auxiliar no registo de informações de medicamentos e intervenções. Mais especificamente, introduzi nessa plataforma dados sobre medicamentos que podem ser administrados *off-label* por via subcutânea, quando a via oral não está disponível, tendo por base um documento com informação recolhida por uma farmacêutica. Exemplos destes medicamentos são a metoclopramida, a ampicilina, entre outros.

5.1. Farmacovigilância

O farmacêutico desempenha um papel ativo na dispensa do medicamento na dose e condições corretas, acompanhado de informação para uma adequada utilização, contudo, também faz parte das suas tarefas contribuir para a deteção de quaisquer reações adversas a medicamentos (RAM) que possam surgir da sua utilização [3].

Desta forma, nos SF do CHUCB existe um sistema de farmacovigilância ativa que pressupõe uma intervenção pró-ativa e próxima do doente para conseguir detetar e notificar RAM. Assim, anualmente são definidos os medicamentos a serem avaliados em cada setor, sendo que os critérios de escolha incluem fármacos para os quais não se dispõe, ainda, de dados de segurança robustos (como os classificados pelas autoridades do medicamento com triângulo preto invertido) e os fármacos que são introduzidos de novo no mercado ou no GFT do hospital [34].

Neste sentido, durante o processo de farmacovigilância cabe ao farmacêutico a consulta do médico prescriptor, enfermeiros ou próprio doente sobre a ocorrência de RAM. Assim, procede-se ao preenchimento e envio de um formulário de notificação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, para o INFARMED (através da Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, instalada na FCS-UBI), devendo-se também comunicar a ocorrência à CFT do CHUCB [3.34].

No decurso do presente estágio, no setor da DIDDU realizei a farmacovigilância ativa do remdesivir, um medicamento com indicação terapêutica na COVID-19 em adultos e adolescentes com pneumonia, que requerem administração suplementar de oxigénio ou em adultos que não requerem administração suplementar de oxigénio e que estão em risco aumentado de progredir para COVID-19 grave. Durante este processo, preenchi um impresso próprio com o nome do fármaco e respetiva marca comercial, posologia, via de administração e efeitos adversos descritos no RCM, sendo que a maioria dos doentes apresentava como efeito muito frequente a citólise hepática (aumento das transaminases).

5.2. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

A farmacocinética clínica compreende o estudo da evolução temporal das concentrações séricas dos fármacos no organismo. Assim, este estudo é de grande relevância para fármacos de margem terapêutica estreita e fármacos com variabilidade

no comportamento cinético, possibilitando a determinação da dose de fármaco necessária para atingir um efeito terapêutico, sem o perigo de sobredosagem ou subdosagem [1,36].

Inicialmente, o pedido de monitorização sérica de fármacos pode ser feito pelo médico ou proposto pelo farmacêutico se este considerar oportuno. O farmacêutico efetua a recolha de dados necessários à monitorização e interpreta o resultado analítico vindo do laboratório de Patologia Clínica. Posteriormente, através do programa informático Abbottbase PK System® determinam-se os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente (volume de distribuição, clearance do fármaco e tempo de semivida), efetua-se a proposta de novo regime posológico e é preenchida toda a informação do impresso de monitorização sérica para enviar ao médico [36,37].

Durante a minha presença no setor de DIDDU tive a possibilidade de acompanhar e realizar o estudo farmacocinético da vancomicina, amicacina e gentamicina.

5.3. Acompanhamento da visita médica

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na garantia do uso racional e seguro dos medicamentos. Desta forma, semanalmente, os farmacêuticos do setor da DIDDU participam nas visitas médicas de diversos serviços de internamento, com o intuito de reunir com uma equipa multidisciplinar de saúde onde podem estar presentes médicos, enfermeiros, assistentes sociais, entre outros profissionais. Dependendo do SC, estas visitas podem ocorrer em contexto de reunião em salas cedidas para o efeito, ou de forma personalizada nos quartos dos doentes, onde se apresenta e discute a situação clínica destes.

No decurso do presente estágio, tive a oportunidade de acompanhar um farmacêutico às visitas médicas dos SC de Medicina 1, Medicina 2, Cirurgia 1, Cirurgia 2 e Gastrenterologia. Durante estas visitas, constatei que os farmacêuticos alertam os outros profissionais de saúde sobre situações que detetem durante a validação das prescrições, dão o parecer quanto à terapia farmacológica instituída e respondem a questões colocadas por outros profissionais de saúde relacionadas com a medicação.

6. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é legislada pela Lei nº 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho, que determina a presença obrigatória de um farmacêutico durante este processo [38].

Neste sentido, o CHUCB possui um gabinete de ensaios clínicos, tendo como missão, promover, coordenar e apoiar a realização destes ensaios no hospital. Inicialmente, os responsáveis pelo ensaio clínico têm de obter uma autorização do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados [38]. Após apresentação do ensaio clínico ao hospital, e da garantia de que este é dotado das capacidades necessárias à sua realização, o seu promotor apresenta-o aos farmacêuticos envolvidos, que serão responsáveis por todo o processo de receção, armazenamento, dispensa, devolução e gestão de toda a documentação da medicação administrada nos ensaios [39].

No ato de receção dos medicamentos experimentais cabe ao farmacêutico a verificação das condições em que se realizou a entrega, a conferência das várias embalagens, bem como do respetivo lote e validade. No caso de a medicação ser acompanhada por um equipamento de monitorização contínua de temperatura (data logger), este deve ser parado assim que chega ao serviço e a informação contida neste dispositivo deve ser descarregada informaticamente para que se possa verificar se ocorreu algum desvio de temperatura durante o transporte [39].

O armazenamento é feito numa sala destinada ao efeito, separada da restante medicação. A sala está equipada com um armário para medicação que não necessita de refrigeração (dividido por ensaios clínicos), outro onde se encontram os medicamentos devolvidos pelos doentes ou medicamentos que esperam recolha por parte do promotor do ensaio e um armário onde se armazena a documentação dos ensaios clínicos em curso ou que já terminaram, pois, a documentação referente a cada ensaio clínico, deve ser armazenada durante 15 anos. Além destes, ainda é possível encontrar uma câmara frigorífica onde são conservados os medicamentos que necessitam de refrigeração (2-8°C) [39].

A dispensa dos medicamentos experimentais é efetuada por um farmacêutico, mediante prescrição médica (efetuada em formulário próprio), que cede a medicação

diretamente ao participante, a um enfermeiro ou ao investigador, consoante o desenho do protocolo. Além disso, o farmacêutico deve prestar informação verbal e escrita sobre o ensaio clínico e o uso do medicamento, de modo a fomentar a adesão à terapêutica. O participante é ainda alertado para a obrigatoriedade de devolver aos SF os medicamentos não administrados e as embalagens vazias dos medicamentos usados, através dos quais o farmacêutico consegue determinar a *compliance* [39].

O stock dos medicamentos experimentais não está incluído no SGICM, e mensalmente, é realizado uma contagem física destes.

À data, os ensaios clínicos a decorrer no CHUCB são de fase III e são respeitantes a medicamentos com indicação terapêutica na COVID-19 (Remdesivir) e da área clínica de cardiologia (Finerenona).

7. Comissões técnicas

As comissões técnicas são órgãos de apoio técnico, de carácter consultivo, que têm como missão auxiliar o conselho de administração na tomada de decisões ou em outras matérias da sua competência [40]. Estas estruturas são necessárias em todos os hospitais, dado que são elas que asseguram a qualidade dos serviços prestados nos serviços hospitalares.

No CHUCB, existem várias comissões técnicas, contudo o farmacêutico hospitalar participa em apenas algumas delas, sendo a sua presença obrigatória na CFT, na Comissão de Ética e na Comissão de Controlo da Infecção (CCI). Além destas, também poderá participar na Comissão de Qualidade e Segurança do Doente. Cada uma das comissões técnicas tem competências, funções e profissionais de saúde específicos envolvidos, que serão descritos de seguida.

A CFT tem o seu regulamento definido no Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. O objetivo desta comissão é propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, a monitorização sistemática da política do medicamento no hospital, que procura alcançar um maior rigor e segurança na prescrição médica, bem como diminuir custos, garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica. Além disso, trabalha em colaboração estreita com a CNFT, estando autorizada a propor adendas ao FNM com base nas necessidades terapêuticas específicas dos seus doentes e em critérios de fármacoconomia. A CFT do CHUCB é constituída em regime de paridade por três

farmacêuticos (Dr^a. Olímpia Fonseca, Dr^a. Idalina Freire e Dr. João Ribeiro) e três médicos, nomeados pelo diretor clínico do hospital [41,42].

A Comissão de Ética é regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro. Neste sentido, pretende assegurar a dignidade e integridade humana no decorrer da prestação de cuidados de saúde ou da investigação clínica no hospital. A comissão pode atuar através da emissão de pareceres sobre questões éticas no domínio da atividade do hospital, sobre protocolos de investigação científica envolvendo seres humanos, sobre a realização de ensaios clínicos ou através de ações de formação em bioética para os profissionais de saúde da instituição. A comissão tem entre cinco e onze membros provenientes de áreas como a medicina, o direito, a filosofia/ética, a teologia, a enfermagem, a farmácia, e outras que se considerem adequadas. O farmacêutico Dr. Manuel Morgado ocupa o lugar de presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB [42,43].

A CCI tem como principal competência a vigilância a nível de infeções hospitalares e a elaboração de estratégias no controlo da infeção. Em 2013, esta comissão fundiu-se com a comissão de antibióticos e começou a ser denominada de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, no âmbito da criação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA). Segundo o Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro, este grupo é constituído por uma equipa multidisciplinar de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção. Destacam-se como principais objetivos desenvolver atividades de vigilância epidemiológica, a elaboração de políticas e procedimentos, propor medidas de prevenção e controlo de infeção, como é o caso da higiene das mãos, o uso adequado de equipamento de proteção individual e controlo ambiental [42,44].

8. Conclusão

O estágio curricular nos SF do CHUCB foi uma experiência muito desafiante e enriquecedora, baseada não só na aplicação de conhecimentos técnico-científicos, como também na constante aprendizagem. Realço que o facto de a equipa técnica ser muito prestável, disponível e interessada em transmitir conhecimento, facilitou inicialmente a minha adaptação e integração neste serviço.

Ao passar pelos diversos setores que integram os SF, participando ativamente no seu funcionamento, foi-me possível conhecer o circuito do medicamento em âmbito hospitalar, desde a sua encomenda até à sua dispensa ou administração ao doente. Todas as atividades executadas pelo farmacêutico são de grande responsabilidade e requerem elevadas competências, não só ao nível da farmacoterapia, mas também na avaliação de risco/benefício e na farmacovigilância, contribuindo para a melhoria da prestação dos cuidados de saúde e, conseqüentemente, no êxito de todo o centro hospitalar. Outro aspeto que presenciei foi a relação dos farmacêuticos com outros profissionais de saúde, que verifiquei ser de grande proximidade e cooperação.

Ao longo do estágio, fui confrontada com alguns fármacos/terapêuticas que me eram desconhecidas dada a sua atualidade e/ou exclusividade de uso hospitalar. Tal situação demonstra a necessidade de aprendizagem contínua associada à profissão farmacêutica.

Em suma, considero que esta opção curricular foi sem dúvida uma boa opção no meu percurso académico, despertou-me para a realidade profissional e possibilitou-me desenvolver algumas aptidões sociais, superando em muito as minhas expectativas enquanto aluna e futura farmacêutica.

9. Referências Bibliográficas

1. Conselho Executivo da farmácia Hospitalar: Brou M, Feio J, Mesquita E, Ribeiro R, Brito M, Cravo C, Pinheiro E. *Manual da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde.*, 2005.
2. *Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro de 1962. Série I de 1962-02-22. Ministério da Saúde e Assistência-Direcção-Geral dos Hospitais.*, 1962.
3. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.*, 1999.
4. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.COMFT.01, 4ª edição, 2ª revisão, Medicamentos disponíveis para uso no CHCB Introdução / Exclusão de medicamentos / outros produtos de saúde no Formulário Interno.*, 2018.
5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.27, 1ª edição, 3ª revisão, Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde.*, 2019.
6. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde. Disponível em: <https://www.catalogo.min-saude.pt/CEC/publico/consulta.aspx>. Acedido em 17 de maio de 2022.
7. *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Ministério da Justiça. Lei de Combate à Droga Decreto-Lei.*, 1993.
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.15, 2ª edição, 3ª revisão, Autorização de Utilização Excepcional de Medicamentos.*, 2019.
9. *Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto. Diário da República n.º 152/2015, Série II de 2015-08-06. Ministério da Saúde.*, 2015. Available at: Diário da República, 2.ª série - N.º 152.
10. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10, 3ª edição, 3ª revisão, Conferência de medicamentos/outros produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos.*, 2020.
11. Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos. MVO Portugal - Dispositivos de segurança. Disponível em: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>. Acedido em 28 de junho de 2022.
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08, 5ª edição, 2ª revisão, Armazenamento e Distribuição – atividades desenvolvidas.*, 2020.
13. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.36, 1ª edição, 1ª revisão, Normas e sinalética de segurança para medicamentos.*, 2019.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.19, 4ª edição, 2ª revisão, Normas para a Receção e Armazenamento*

- de Substâncias Inflamáveis.*, 2022.
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.04, 5ª edição, 3ª revisão, Normas para a Recepção e Armazenamento de Matérias-Primas e Material de Embalagem.*, 2019.
 16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11, 2ª edição, 4ª revisão, Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos.*, 2020.
 17. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28, 2ª edição, 3ª revisão, Distribuição semi-automática (PYXIS™).*, 2021.
 18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08, 5ª edição, 2ª revisão, Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos.*, 2019.
 19. Santos A and Domingos S. Reconciliação da Medicação: Um Conceito Aplicado ao Hospital. *Bol do CIM* 2013.
 20. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04, 6ª edição, 2ª revisão, Dispensa de medicamentos em ambulatório.*, 2019.
 21. *Portaria nº 48/2016, de 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22. Ministério da Saúde. Dispensa e utilização de medicamentos prescritos a doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idio.*, 2016.
 22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05, 1ª edição, 4ª revisão, Circuito de medicamentos hemoderivados.*, 2020.
 23. *Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Diário da República, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000. INFARMED. Registo de medicamentos derivados de plasma.*, 2000.
 24. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.32, 2ª edição, 3ª revisão, Reposição dos stocks de complexo Protrombínico e Fibrinogénio Humano no Serviço de Imunohemoterapia.*, 2021.
 25. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26, 4ª edição, 2ª revisão, Circuito de Estupefacientes e Psicotrópicos.*, 2019.
 26. *Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.*, 2013.
 27. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.02, 12ª edição, 1ª revisão, Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos.*, 2021.
 28. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.05, 10ª edição, 2ª revisão, Normas para a preparação e controlo de*

- qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos.*, 2021.
29. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.25, 3ª edição, 2ª revisão, Processo de farmacotecnia.*, 2020.
 30. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.03, 4ª edição, 3ª revisão, Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos.*, 2020.
 31. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.12, 7ª edição, 3ª revisão, Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis.*, 2020.
 32. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde. Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. 2004.
 33. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01, 7ª edição, 3ª revisão, Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos.*, 2020.
 34. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31, 2ª edição, 3ª revisão, Farmacovigilância e Farmácia Clínica.*, 2020.
 35. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.06, 1ª edição, 4ª revisão, Processo de informação de medicamentos.*, 2020.
 36. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30, 1ª edição, 3ª revisão, Processo de farmacocinética.*, 2020.
 37. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.09, 1ª edição, 4ª revisão, Sector de Farmacocinética clínica - Procedimentos para os serviços farmacêuticos.*, 2019.
 38. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril de 2014. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16. Assembleia da República. *Lei da investigação clínica.*, 2014.
 39. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB. *Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.33, 4ª edição, 2ª revisão, Processo de ensaios clínicos.*, 2021.
 40. Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de agosto de 2003. Diário da República n.º 191/2003, Série I-A de 2003-08-20. Ministério da Saúde., 2003.
 41. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março. Diário da República, n.º 55/2017, Série II de 2017-03-17. Saúde - Gabinete do Ministro., 2017.
 42. Órgãos de Apoio Técnico - CHUCB | Cova da Beira. Disponível em: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/governo-da-sociedade/comissoes-tecnicas/>. Acedido em 3 de julho de 2022.
 43. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15. Presidência do Conselho de Ministros., 2018.
 44. Despacho n.º 15423/2013, de 26 de novembro. Diário da República n.º 229/2013, Série II de 2013-11-26. Ministério da Saúde., 2013.

Capítulo 3: Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária é sem dúvida a face mais visível da profissão farmacêutica, sendo que nela existe um contacto muito próximo entre o farmacêutico e o utente. O facto de as farmácias comunitárias serem um dos primeiros/últimos locais que os utentes procuram quando se encontram doentes, faz com que o papel do farmacêutico seja de inteira importância junto da comunidade, assumindo igualmente um cargo de grande responsabilidade [1]. Neste contexto, pretende-se que o farmacêutico comunitário, enquanto profissional de saúde, vá além do mero ato de dispensa, proporcionando aos utentes uma série de serviços e um conjunto de informações credíveis, sustentadas e atualizadas, tornando-se responsável pela garantia de segurança e eficácia da terapêutica de cada utente, bem como pela identificação precoce de sinais e sintomas de doença [1].

O estágio curricular em farmácia comunitária apresenta-se como uma etapa crucial após os cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pois visa a integração de todos os conhecimentos e ferramentas aprendidos ao longo deste percurso e a sua transposição para a realidade profissional.

O objetivo deste relatório é, desta forma, descrever o conhecimento adquirido e as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular que realizei na Farmácia Moderna (FM), entre os dias 28 de março e 24 de junho, sob a orientação da Dr.^a Maria Octávia Vaz e do Dr. Fernando Campos.

2. Organização da Farmácia Moderna

2.1. Localização geográfica e horário de funcionamento

A FM localiza-se na Praça da Liberdade da vila de Tortosendo, no concelho da Covilhã. Além disso, os seus longos anos de existência (fundada no ano de 1936) mantem fidelizados dezenas de clientes que têm uma relação de confiança e intimidade com a equipa, servindo maioritariamente idosos e doentes crónicos com múltiplas necessidades e diversos contextos socioeconómicos.

A FM está aberta ao público todos os dias do ano, exceto domingos e feriados, de segunda a sexta-feira das 9h às 20h, sem interrupção e aos sábados das 9h às 19h, com um período de encerramento para almoço entre as 13h e as 15h. Deste modo, a FM cumpre o limite mínimo de 44 horas de funcionamento semanal, disposto pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro [2]. A farmácia assegura ainda um turno em regime de disponibilidade, em semanas alternadas com outra farmácia da vila do Tortosendo.

Durante o período de estágio estive na farmácia maioritariamente de segunda a sexta-feira das 9h às 18:30h, com pausa de uma hora e meia para almoço, tendo ainda estagiado ocasionalmente aos sábados.

2.2. Instalações e organização

A FM instalada no rés-de-chão de um edifício de fachada clássica é facilmente visível a quem passa na praça, apresentando um letreiro com o nome da farmácia (com a inscrição *Farmácia Moderna*), uma placa com o nome da farmácia e identificação da Diretora Técnica e uma cruz verde luminosa, com mensagens interativas [3].

Na entrada é possível consultar certas informações relevantes, como o horário de funcionamento, a existência de terminal multibanco, dísticos de proibição de fumar, atendimento prioritário e da presença de videovigilância, mapa com as farmácias de turno no município, uma tabela dos serviços prestados na farmácia e a informação de que a farmácia se encontra em regime de disponibilidade, com o respetivo contacto e custo do serviço.

No interior da farmácia é possível encontrar as áreas funcionais obrigatórias, nomeadamente, a sala de atendimento ao público, zona de armazenamento e conservação de medicamentos e outros produtos de saúde, laboratório, instalações sanitárias para funcionários e gabinete de atendimento personalizado (GAP), tal como previsto na Deliberação n.º 1502/2014 de 30 de julho e no artigo 29º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo artigo 2º do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto. Além dessas possui ainda áreas facultativas, designadamente, o gabinete da direção técnica e zona de receção de encomendas [3,4].

2.2.1. Área de atendimento ao público

A sala de atendimento ao público, caracteriza-se por ser um local bem iluminado, acolhedor e amplo, permitindo a existência de três balcões de atendimento que possibilitam a comunicação entre o farmacêutico e o utente. Todos os postos de atendimento estão equipados com computador, leitor ótico de código de barras, terminal multibanco, impressora e gavetas que contêm sacos e revistas destinados a entregar aos utentes. De acrescentar que todos os computadores se encontram ligados numa mesma rede a um CashGuard®, que assegura a gestão eficiente e segura do dinheiro movimentado na farmácia. Atrás dos balcões, mas visíveis para os utentes, encontram-se expostos de acordo com a patologia/sintomatologia a que se destinam, os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e suplementos alimentares. Abaixo destes, existem ainda gavetas onde se guardam medicamentos com elevada rotatividade no ato da dispensa, nomeadamente, analgésicos (como por exemplo, paracetamol 500 e 1000 mg), anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como o ibuprofeno 200 e 400 mg, certos antiagregantes como o ácido acetilsalicílico 100 mg, assim como xaropes com ação analgésica, anti-inflamatória, expetorante e antitússica. No restante espaço respeitante à sala de atendimento ao público, encontram-se expostos e ao alcance dos utentes produtos organizados por áreas de intervenção, nomeadamente os produtos de dermocosmética, higiene oral, cuidado íntimo e bem-estar sexual, capilares, cuidados dos pés e mãos, puericultura e ortopedia, assim como folhetos informativos de carácter educativo, aconselhamento ou promocional. No centro da sala encontra-se uma gôndola que contém produtos sazonais, cujo conteúdo vai variando consoante as campanhas e a estação do ano. A FM não expõe produtos nas montras, mas apresenta cartazes publicitários.

Os utentes têm ainda à sua disposição um equipamento de medição dos parâmetros como o peso, altura e índice de massa corporal (IMC), que podem utilizar autonomamente ou pedindo auxílio a um farmacêutico. Além disso, existe um contentor da VALORMED que permite a recolha de medicamentos fora de uso ou de prazo de validade e embalagens vazias para o seu posterior tratamento.

À vista dos utentes é possível identificar os serviços farmacêuticos prestados com os respetivos preços, as campanhas promocionais em vigor, assim como uma placa com o nome da farmácia e da direção técnica e outra relativa à existência de livro de reclamações ^[3]. Na zona de atendimento ao público, os produtos têm todos o preço visível.

2.2.2. Zona de receção de encomendas e armazenamento

A zona de receção de encomendas é composta por uma secretária de serviço e uma zona de armazenamento. A secretária encontra-se equipada com um computador, um leitor ótico de código de barras, uma impressora de etiquetas/códigos de barras, uma impressora de talões e um telefone. Esta zona destina-se à receção, conferência e etiquetagem dos produtos rececionados. Ainda existe um pequeno módulo composto por gavetas onde são acondicionados os medicamentos que se encontram reservados.

Na zona de armazenamento, estão presentes dois armários com gavetas deslizantes. Num deles são armazenados os medicamentos por ordem alfabética do nome de marca, existindo ainda gavetas destinadas exclusivamente ao armazenamento de medicamentos na forma de solução, ampola e pó. Destaco também o facto de no armário dos medicamentos de marca, existirem gavetas destinadas ao armazenamento de produtos relacionados com a terapêutica da Diabetes Mellitus, tais como tiras de teste, lancetas, agulhas, sensores de monitorização e os medicamentos usados no seu tratamento. No outro armário, são armazenados todos os medicamentos genéricos por ordem alfabética da sua Denominação Comum Internacional (DCI) e de acordo com o laboratório e respetiva dosagem.

Quando o armazenamento não é suficiente para todos os produtos recebidos, estes são colocados em gavetas cujo propósito é armazenar o stock extra dos medicamentos que já não cabem nas gavetas principais a que se encontram destinados.

Para além dos armários referidos, existe ainda um frigorífico destinado ao armazenamento de produtos termolábeis e um terceiro armário, de tamanho mais reduzido, onde se encontram armazenados os medicamentos de uso veterinário, testes de gravidez, material de penso e produtos galénicos, tais como, soro fisiológico, álcool etílico, água oxigenada, entre outros produtos.

Por último, ainda é possível encontrar nesta zona diversas prateleiras contendo livros de apoio ao farmacêutico, um arquivo de faturas, documentos de registos do controlo de temperaturas, procedimentos internos, registos de entrada e saída de determinadas substâncias e protocolos com outras entidades.

2.2.3. Laboratório

O laboratório é utilizado para a preparação de medicamentos manipulados e de preparações extemporâneas. Este encontra-se equipado com uma bancada, um lavatório, armários e gavetas com as matérias-primas e o material necessário à preparação das formulações, nomeadamente materiais de pesagem e recipientes de acondicionamento. Ainda é possível encontrar um equipamento de mistura *Unguator* (Braun aponorm Topitec basic) e uma balança analítica, sujeita a calibração e manutenção periódica. O Formulário Galénico Português (FGP), as técnicas operativas e todos os documentos de registo das matérias-primas usadas e manipulados preparados encontram-se arrumados num dos armários.

2.2.4. Gabinete de atendimento personalizado

O GAP destina-se à medição dos parâmetros bioquímicos e pressão arterial, administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Pontualmente, também é usado na prestação de alguns serviços, nomeadamente consultas de Nutrição, Podologia e de Intervenção Farmacêutica (por exemplo: cessação tabágica). Para além destes serviços prestados, o GAP também funciona como um espaço onde é possível efetuar um atendimento mais personalizado ou privado sempre que é necessário. Recentemente, este espaço começou a ser utilizado para a realização de testes rápidos de antigénio para diagnóstico de COVID-19.

O espaço em si encontra-se devidamente equipado com uma secretária e cadeiras, maca, aparelho de oxigénio, lavatório e os aparelhos necessários para realizar a medição dos parâmetros referidos, de forma a garantir a máxima qualidade, segurança e privacidade. Neste espaço também é possível encontrar um contentor que permite o descarte de material corto-perfurante (Grupo IV) e recipientes para o descarte de resíduos equiparados a urbanos (Grupo I) e resíduos hospitalares de risco biológico (Grupo III).

2.2.5. Gabinete da direção técnica

O gabinete da direção técnica é o local onde são efetuadas as funções administrativas, de contabilidade e gestão da farmácia. Além disso, também é utilizado para realizar reuniões.

De salientar que, a FM foi fundada no ano de 1936, e o espaço existente na farmácia não cumpre as áreas mínimas dos espaços para uma farmácia atualmente exigidos, no

entanto nas remodelações que fez, procurou sempre que possível, aproximar as áreas dos espaços às legalmente impostas, obtendo aprovação legal pelas entidades responsáveis, como previsto na Deliberação n.º 1502/2014 [4].

2.3. Ferramentas de informática

Na FM todos os postos de trabalho encontram-se ligados na mesma rede e instalados com o sistema informático Sifarma®, uma aplicação distribuída pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e criada pela Global Intelligent Technologies (Glintt). Este sistema foi concebido como uma ferramenta de gestão diária e de apoio contínuo ao farmacêutico durante o atendimento e acompanhamento do utente, mapeando o circuito dos produtos desde a sua chegada à farmácia até à respetiva saída.

Durante o período de estágio contactei com duas versões do Sifarma®, a mais antiga, o Sifarma 2000, e a mais recente, o Sifarma Módulo de Atendimento (Sifarma MA). O Sifarma MA, é uma versão bastante mais apelativa tanto a nível de design gráfico como de funcionamento, contudo, encontra-se ainda em desenvolvimento, nomeadamente no Sifarma Clínico. Na FM, esta versão é utilizada principalmente nas funções de criação e receção de encomendas, gestão de reservas e atendimento ao utente. Por outro lado, no Sifarma 2000 ainda são realizadas algumas ações, particularmente, nos processos de gestão da farmácia, tais como, gestão de stocks e validades, devoluções de produtos, conferência de receituário e faturação, e eventualmente também alguns atendimentos.

2.4. Recursos Humanos

Os trabalhadores da farmácia são os principais responsáveis pelo bom funcionamento do serviço, assim como pela imagem transmitida para o exterior. Neste sentido, a equipa da FM é constituída pelos seguintes profissionais, sempre devidamente identificados com cartão contendo o nome, profissão e número de cédula profissional:

- Dr.^a Maria Octávia Vaz - Diretora Técnica
- Sr. José Campos - Responsável pela Gestão Financeira e Contabilidade
- Dr. Fernando Campos - Farmacêutico Adjunto Substituto
- Dr.^a Andreia Abrantes - Farmacêutica Substituta
- Dr.^a Vânia Neves - Farmacêutica Substituta
- Dr. Miguel Vaz - Farmacêutico Substituto

- Dr. Pedro Amaral - Farmacêutico
- Sr. João Alves - Técnico de Farmácia
- D. Altina - Técnica de Limpeza

Como é possível verificar, a classe farmacêutica representa a maioria dos trabalhadores da equipa técnica da farmácia, cumprindo assim os requisitos do artigo 23º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, alusivo ao quadro farmacêutico [3].

O atendimento dos utentes é uma função transversal a todos os membros da equipa, porém cada um tem funções específicas, ou seja, diferentes áreas de responsabilidade, consoante a sua categoria profissional e experiência. A Dr.ª Maria Octávia Vaz como diretora técnica, tem o dever de assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação e que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança, dispondo de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica [3].

A diretora técnica é, portanto, responsável pelos atos de todos os colaboradores da farmácia e na sua ausência estas funções são da responsabilidade dos farmacêuticos de serviço, registados no INFARMED como substitutos.

Na minha opinião, a integração na equipa de trabalho e, sobretudo, a capacidade de trabalho em equipa é essencial para o desempenho de qualquer atividade profissional. Além de toda a atenção e abertura de que beneficiei por parte de toda a equipa, foi sem dúvida um privilégio poder fazer parte da mesma. Além da competência, profissionalismo e excelência demonstrada por todos os profissionais são também características da FM a boa disposição, a simpatia e o empenho em estabelecer e cultivar com todos os utentes uma relação de confiança, proximidade e disponibilidade, que não só cativa naturalmente o utente, como valoriza ainda mais a profissão farmacêutica.

2.5. Metodologia Kaizen

Uma das grandes inovações na logística da FM é a implementação de um método de gestão da farmácia baseado na filosofia *Kaizen*. *Kaizen* é uma palavra japonesa constituída por duas sílabas, *KAI* (Mudar) e *ZEN* (Melhor), que se define como uma melhoria contínua, de todas as pessoas, todos os dias e em todas as áreas. Tem em conta o serviço prestado, que deve ir de encontro às necessidades do cliente, e a produtividade, que deve ser garantida através da eficiência máxima em todos os processos, além de reduzir os custos e o desperdício. Para tal, a Glintt presta um serviço de consultoria e gestão às farmácias comunitárias aderentes através do desenvolvimento e otimização de diversos aspetos inerentes ao modo de funcionamento de uma empresa, tais como a gestão de recursos humanos e a gestão económica e financeira, com o intuito de melhorar a qualidade dos serviços prestados [5].

De forma a garantir o envolvimento dos seus colaboradores existe na FM um espaço onde se encontra um quadro dedicado à aplicação do método em questão, que incorpora fotografias da equipa, missão da farmácia, agenda, presenças, indicadores, plano de global de atividades, sugestões de melhoria, área de comunicação, campanhas a decorrer, os produtos foco do mês, calendário de eventos e plano de tarefas. Refiro ainda que, semanalmente são também realizadas reuniões de 5-15 minutos focalizadas no planeamento, indicadores e ações de melhoria, contribuindo para a deteção e resolução de problemas, melhorando o espírito de equipa e a motivação de todos os profissionais.

3. Informação e Documentação Científica

O farmacêutico deve exercer a sua profissão de forma construtiva, procurando manter-se constantemente atualizado sobre a evolução científica na sua área, de forma a consolidar e renovar conhecimentos. Deste modo, torna-se fundamental consultar fontes de informação fidedignas [6]. Neste sentido, existe na FM uma biblioteca em formato físico e digital, em constante atualização, onde constam diversas publicações científicas à disposição dos seus colaboradores sempre que necessário. De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto define-se como obrigatório a existência de um exemplar da Farmacopeia Portuguesa, em formato papel ou eletrónico e um exemplar do Prontuário Terapêutico. Além destes documentos obrigatórios, a farmácia possui ainda outras bibliografias complementares, como o FGP, o Manual das Boas

Práticas em Farmácia Comunitária (BPF), o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, um Dicionário de Termos Médicos, o Índice Nacional Terapêutico, entre outros [3,6].

Considero ainda importante referir que a FM dispõe de conexão à internet nos postos de trabalho, que permitem igualmente o rápido acesso a centros de informação e bases de dados, tais como o Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME) da ANF, o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos e o Infomed (Base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED) para esclarecimento de quaisquer dúvidas que possam surgir.

Além das referidas fontes, recorri muitas vezes ao próprio sistema informático Sifarma®, que permite aceder rápida e intuitivamente à ficha de cada produto e respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM), nomeadamente sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento.

Ao longo do presente estágio, foi possível verificar também a distribuição de Circulares Informativas endereçadas à farmácia, provenientes do INFARMED, titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou outras entidades, a fim de divulgar novas informações relativas aos medicamentos, tais como, a sua retirada do mercado e a comunicação da sua disponibilidade quando se encontram provisoriamente esgotados.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na FM, como em todas as farmácias, existe um vasto leque de medicamentos e outros produtos de saúde que estão distribuídos de acordo com o seu sistema funcional e organizacional, obedecendo ao definido na lei em termos de conservação e armazenamento, e seguindo uma lógica dinâmica, facilmente compreendida por todos os colaboradores da farmácia e que facilite o exercício da sua atividade. Além disso, todos eles são identificados por um Código Nacional do Produto (CNP), permitindo a sua identificação inequívoca e rastreabilidade.

No sistema informático, cada produto tem a indicação, na sua “ficha de produto”, de qual a gama (armário) e prateleira (ou gaveta) onde se encontra. Durante o estágio,

pude auxiliar nesta tarefa de classificação, permitindo a localização imediata de um determinado medicamento ou outro produto pelos vários colaboradores.

4.1. Definição de conceitos

Durante o desenrolar do meu estágio, e sempre que surgia uma oportunidade, toda a equipa de colaboradores da FM, me foi chamando à atenção para o uso correto de alguns termos de uso comum no meio farmacêutico e suas corretas definições, tal como também foi acontecendo nas diversas unidades curriculares do MICF. Neste sentido, torna-se fundamental conhecer o regime jurídico subjacente aos medicamentos e aos demais produtos de saúde.

Os medicamentos encontram-se sujeitos a um estatuto próprio, definido no Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. São definidos pelo mesmo como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Um outro conceito presente no referido decreto e cuja pertinência torna fundamental a sua menção, é o de medicamento genérico, definido como o “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [7].

No âmbito da preparação e manipulação de medicamentos, é importante saber diferenciar os conceitos de preparado oficial e de fórmula magistral, na medida em que o primeiro diz respeito a “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” e o segundo remete para “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um determinado doente” [7].

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estão sujeitos a um controlo especial em todos os contextos da sua utilização, devido à sua propensão para causar tolerância e dependência física. Neste sentido, no Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de

janeiro, encontram-se identificadas em tabelas, todas as substâncias que são classificadas como tal: são substâncias estupefacientes as constantes nas tabelas I-A e III e substâncias psicotrópicas as constantes nas tabelas II-B, II-C e IV [8].

4.2. Sistemas de classificação de medicamentos

No sentido de auxiliar os profissionais de saúde a fazer uma identificação mais rápida e fácil dos medicamentos, foram criados diversos sistemas de classificação de acordo com vários critérios. As classificações mais usadas em farmácia comunitária são a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), a classificação farmacoterapêutica e a classificação de acordo com a forma farmacêutica.

O sistema de classificação ATC constitui o sistema de classificação adotado internacionalmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), classificando as substâncias ativas numa hierarquia com cinco níveis diferentes, de acordo com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Cada grupo ou subgrupo recebe uma letra ou número de forma a atribuir um código para cada substância ativa [9]:

- Nível 1: grupo anatómico a que pertencem as substâncias ativas;
- Nível 2: subgrupo terapêutico a que pertencem as substâncias ativas;
- Nível 3: subgrupo farmacológico a que pertencem as substâncias ativas;
- Nível 4: subgrupo químico a que pertencem as substâncias ativas;
- Nível 5: nome da substância química.

No caso de uma substância ativa estar disponível em duas ou mais dosagens ou vias de administração e possua uma finalidade terapêutica distinta, essa mesma substância irá possuir mais do que um código ATC [9]. Exemplifico a aplicação do sistema de classificação ATC para a norfloxacinina:

- J – Anti-infecciosos de uso sistémico;
- JO1 – Anti-bacterianos de uso sistémico;
- JO1M – Quinolonas;
- JO1MA – Fluoroquinolonas;
- JO1MA06 – Norfloxacinina.

O sistema de classificação farmacoterapêutico, aprovado pelo Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março, é adotado pelos instrumentos oficiais de apoio à prescrição, como é o caso do Prontuário Terapêutico e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), estando também disponível para o farmacêutico consultar

através do Sifarma® sempre que necessário. De notar que o anexo II do despacho mencionado estabelece a relação entre os dois sistemas de classificação [10]. Exemplifico a aplicação do sistema de classificação farmacoterapêutico para a norfloxacina, que neste caso estaria incluído no ponto 1.1.10:

Grupo 1 - Medicamentos anti-infecciosos

1.1 – Antibacterianos:

1.1.1 – Penicilinas:

1.1.1.1 – Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina;

1.1.1.2 – Aminopenicilinas;

1.1.1.3 – Isoxazolilpenicilinas;

1.1.1.4 – Penicilinas anti-Pseudomonas;

1.1.1.5 – Amidinopenicilinas;

1.1.2 – Cefalosporinas:

1.1.2.1 – Cefalosporinas de 1.^a Geração;

1.1.2.2 – Cefalosporinas de 2.^a Geração;

1.1.2.3 – Cefalosporinas de 3.^a Geração;

1.1.2.4 – Cefalosporinas de 4.^a Geração;

1.1.3 – Monobactamos;

1.1.4 – Carbapenemes;

1.1.5 – Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta;

1.1.6 – Cloranfenicol e tetraciclina;

1.1.7 – Aminoglicosídeos;

1.1.8 – Macrólidos;

1.1.9 – Sulfonamidas e suas associações;

1.1.10 – Quinolonas;

1.1.11 – Outros antibacterianos;

1.1.12 – Antituberculosos;

1.1.13 – Antilepróticos.

O sistema de classificação quanto à forma farmacêutica é a mais usada na farmácia para proceder à arrumação dos medicamentos. Desta forma, podemos considerar as formas farmacêuticas comprimido, cápsulas, pós, xaropes, injetáveis, enemas, entre outros.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

As tarefas de aprovisionamento e armazenamento numa farmácia, apesar de não serem visíveis por parte dos utentes, são fulcrais para o correto funcionamento da mesma. Dentro deste assunto, pude verificar o quão essencial é haver um rigoroso controlo de stocks e escolha de fornecedores, de forma a garantir acessibilidade dos doentes aos medicamentos e outros produtos de saúde, em tempo útil.

As minhas primeiras semanas de estágio foram sobretudo dedicadas a estas tarefas, onde tive a oportunidade de colaborar na elaboração e receção de encomendas, devoluções, armazenamento, controlo de validades, entre outras. Neste sentido, este período permitiu-me ir ambientando à farmácia, à equipa e ir começando a associar marcas a princípios ativos, o que viria a demonstrar-se muito útil na fase de atendimento.

5.1. Seleção de fornecedores e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde

Considerando a dinâmica significativa que caracteriza o fluxo de medicamentos, é essencial para a farmácia garantir em permanência e numa base diária a reposição de stocks. Para isso, a farmácia trabalha normalmente com diferentes distribuidores grossistas que, mais do que uma vez por dia, todos os dias, entregam na farmácia as encomendas que esta, previamente e com a mesma frequência, envia.

A seleção dos fornecedores prende-se maioritariamente com os preços praticados, condições de pagamento, bonificações, disponibilidade de produtos, proximidade do armazenista, número de entregas diárias, política de devoluções e assistência à farmácia. No caso particular da FM, os fornecedores principais são a Alliance Healthcare, S.A (principal) e a Plural – Cooperativa Farmacêutica, Crl. (secundário), que realizam duas entregas diárias. Caso estes armazenistas não consigam satisfazer algum pedido urgente, a OCP é o terceiro fornecedor preferido. Ocasionalmente, também se fazem pedidos diretos a representantes de marcas ou aos laboratórios, por exemplo no caso da Farmodiética para aquisição de produtos dietéticos e a Pierre Fabre para produtos de dermocosmética. Neste sentido, ao possuir mais do que um fornecedor, a FM diminui a probabilidade de rutura de stock e assegura uma resposta mais ampla, rápida e eficiente ao utente.

Assim, através do sistema informático Sifarma® é possível realizar vários tipos de encomendas, consoante as necessidades da farmácia: encomendas diárias, encomendas instantâneas e encomendas diretas ao laboratório ou fabricante.

As encomendas diárias são feitas com base no stock mínimo e máximo definido para cada produto (os stocks são definidos tendo em conta a rotatividade e/ou sazonalidade do produto). Quando o stock mínimo é atingido para determinado produto, o Sifarma® assume como tendo-se atingido o ponto de encomenda, gerando automaticamente uma proposta de encomenda com o intuito de repor esse mesmo stock até ao nível máximo. Posteriormente, o farmacêutico analisa a lista de produtos e as quantidades, e de seguida faz a sua validação, para que a encomenda seja enviada eletronicamente ao fornecedor escolhido.

As encomendas instantâneas, normalmente, são efetuadas durante o contexto de um atendimento, em que é pedido um medicamento ou produto que a farmácia não dispõe no momento. Estas encomendas são geralmente efetuadas através do Sifarma®, que permite encomendar diretamente esse produto e reservá-lo ou não para o utente que desencadeou o pedido. Caso o mesmo não se encontre esgotado, é boa prática dos colaboradores da FM informar o utente da data e hora prevista da chegada da encomenda.

As encomendas diretas ao laboratório ou fabricante são úteis sempre que se pretende adquirir produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia. Usualmente, estes produtos são encomendados em grande quantidade, permitindo obter melhores condições de aquisição, nomeadamente, vantagens ao nível do pagamento e bonificações.

Por fim, destaco ainda o projeto “Via Verde do Medicamento”, que consiste numa via excecional de aquisição de medicamentos rateados, definidos em lista pelo INFARMED. Estes medicamentos são de tal modo escassos, que os distribuidores têm de os segregar numa espécie de stock de segurança nos seus armazéns. Neste sentido, sempre que as farmácias não possuam stock desses medicamentos no momento em que são solicitados pelos utentes, mediante apresentação de receita médica válida, estes são entregues com prioridade às farmácias que mais rapidamente os solicitem ^[11].

No decurso do estágio, efetuei quase diariamente encomendas instantâneas e tive oportunidade de acompanhar o processo de aprovação de encomendas diárias.

5.2. Receção e conferência de encomendas

Na sequência dos pedidos efetuados, os produtos encomendados são entregues na farmácia, em contentores específicos que garantem a sua integridade e conservação. Todos os contentores possuem um código interno que permite a sua localização e chegam acompanhados da respetiva fatura (original e duplicado) ou guia de remessa, caso não tenham sido faturados. Estes documentos são essenciais à receção da encomenda, permitindo ao farmacêutico verificar o número do documento e respetiva data, a identificação dos produtos faturados, o respetivo CNP, indicação das quantidades pedidas e enviadas, preço de venda ao público (PVP) (exceto para produtos de venda livre), preço de venda à farmácia (PVF), descontos e eventuais taxas aplicadas. Caso haja produtos em falta, estes surgem referenciados no final da encomenda, acompanhados da devida justificação.

Quanto à receção propriamente dita, na FM recorre-se ao Sifarma MA, através de um separador designado “Gestão de encomendas”, onde podem ser consultadas todas as encomendas que foram efetuadas e que ainda se encontram por rececionar. De seguida, seleciona-se a opção “Obter documento” num dos números de encomenda da fatura e o Sifarma® obtém automaticamente todos os produtos que constam na encomenda.

No momento da receção, é avaliada a integridade de todos os produtos e feita a sua leitura com recurso a um leitor ótico ou manualmente inserindo o seu CNP, sendo também conferido se as unidades lidas estão em conformidade com as que se encontram faturadas. Além disso, ainda são verificados os prazos de validade e PVF, sendo estes alterados quando existem discrepâncias entre a fatura e a informação presente no Sifarma®. Imediatamente antes de efetuar a validação da encomenda é ainda averiguado se o valor faturado total presente no sistema informático e o número total de unidades coincidem com os da fatura. De seguida, são adicionadas taxas, caso existam. Após confirmar os dados de faturação, no caso dos produtos de venda livre, após a inserção do PVF no sistema, é necessário indicar a margem de lucro que se pretende obter conforme a política da farmácia e ajustar o PVP em função do imposto de valor acrescentado (IVA). Posto isto, efetua-se a etiquetagem dos produtos sem preço impresso na cartonagem (PIC). Por último, o colaborador responsável pela receção da encomenda assina a fatura original, a qual é arquivada para posterior verificação contabilística.

Os produtos cuja entrega à farmácia não foi possível, são compilados numa lista gerada automaticamente pelo Sifarma®, permitindo que os mesmos possam ser novamente pedidos ao armazenista.

5.3. Armazenamento

Posteriormente à receção de encomendas, tem lugar a arrumação e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde recebidos, em local destinado para o efeito. Embora seja uma tarefa menos atrativa se comparada com outras no contexto da farmácia comunitária, o armazenamento é, sem dúvida, essencial por assegurar não só a conservação dos produtos em condições adequadas, mas também pela facilidade, celeridade e eficiência da dispensa ao utente.

Neste sentido, como já referido anteriormente, a FM detém na zona do armazém dois armários com gavetas deslizantes, sendo que num deles são armazenados os medicamentos por ordem alfabética do nome de marca e no outro os medicamentos genéricos por DCI na mesma ordem e organizados por laboratório e dosagens. Contudo, no caso dos medicamentos que exigem condições especiais de armazenamento, nomeadamente os produtos termolábeis, embora sejam transportados em contentores térmicos refrigerados, devem ser introduzidos e arrumados no frigorífico o mais rápido possível, ainda antes de rececionar a encomenda. De salientar que o armazenamento de todos os produtos se rege pelo princípio “*First expire, First out*” (FEFO), isto é, medicamentos com validade mais curta são armazenados de maneira a serem dispensados em primeiro lugar.

Ainda relativamente ao armazenamento é também importante referir o procedimento para as reservas. Após a sua receção, as reservas são armazenadas num módulo com gavetas destinado para tal, com o objetivo de facilitar a procura dos mesmos aquando da sua solicitação por parte dos utentes.

No que respeita aos MEP, estes são armazenados com base nos mesmos critérios usados para os restantes medicamentos, sendo distribuídos pelos armários de marcas e genéricos, ao invés de serem armazenados em conjunto num local específico. A organização destes medicamentos é justificada pelo facto de estarem muitas vezes associados a atos ilícitos. Desta maneira é mais difícil serem encontrados em situações de invasão ou assalto à farmácia, uma vez que não partilham todos um local em comum.

Ao longo do presente estágio, tive oportunidade de participar diariamente no processo de arrumação e armazenamento dos produtos recebidos, que contribuiu decisivamente, em particular na fase inicial do meu estágio, para a familiarização com o espaço da farmácia, dos medicamentos e produtos disponíveis.

5.4. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é uma tarefa indispensável para a garantia da segurança e eficácia da terapêutica, sendo realizado em dois momentos distintos: diariamente aquando da receção e verificação das encomendas e mensalmente, através de uma lista, gerada pelo Sifarma®, dos produtos cujos prazos de validade findam dentro de três meses.

De notar que todos os membros da equipa estão responsáveis por diferentes lineares, tendo como funções, verificar os prazos de validade e averiguar se a contagem física coincide com o stock do sistema informático. Assim, sempre que o prazo de validade seja superior ao que está registado no sistema, o mesmo deve ser atualizado. Quando o prazo de validade é realmente igual ou inferior a três meses, os produtos são geralmente retirados do local onde se encontram e são recolhidos para uma caixa devidamente assinalada, para posterior devolução ao respetivo fornecedor.

Realço que ao longo do presente estágio, diariamente ao realizar a receção de encomendas, verifiquei os prazos de validade, sendo que procedia à alteração dos mesmos nos casos em que o stock se encontrava no nível zero ou quando os produtos recebidos apresentavam um prazo de validade inferior aos que já estavam em stock. Mensalmente, participei ativamente no controlo dos prazos de validade dos diferentes lineares.

5.5. Devoluções e reclamações

As devoluções ou reclamações de medicamentos ou produtos de saúde podem ser devidas a diversos motivos, nomeadamente à não conformidade dos mesmos durante a sua receção (danificado ou embalagem incompleta, não encomendado ou quantidade diferente da encomendada, preço de faturação superior ao estipulado, pedido por engano, ausência de encomenda ou faturação, entre outros), produtos próximos do término do prazo de validade ou pedidos de recolha de certos lotes por parte do INFARMED, dos armazenistas ou do próprio titular de AIM.

Perante uma destas situações, no separador designado “Gestão de devoluções” do Sifarma 2000, é gerado eletronicamente uma nota de devolução. De seguida procede-se à identificação do fornecedor a que se quer devolver o produto em causa, a quantidade que se pretende devolver, o motivo da devolução e número da fatura original do mesmo. O documento obtido deve ser impresso em triplicado, carimbado e assinado pelo farmacêutico que realizou a devolução. Os documentos original e duplicado são enviados para o fornecedor juntamente com o produto e o triplicado é carimbado pelo representante do fornecedor, aquando da recolha, ficando o papel arquivado na farmácia a aguardar regularização.

Por fim, como resultado das devoluções, os armazenistas podem aceitar o produto substituindo-o por outro que esteja nas condições pretendidas, podem devolver o valor do produto em crédito (nota de crédito), ou então rejeitar o pedido de devolução, sendo que o produto retorna à farmácia, onde poderá ser feita uma quebra de stock.

Durante o período de estágio procedi à devolução de diversos produtos devido a erros no pedido, prazos de validade próximos do final e embalagens danificadas, sendo que também efetuei a regularização de notas de devolução no sistema informático. Além disso, contactei via telefónica os armazenistas nas situações em que eram faturados produtos que não constavam nas encomendas rececionadas.

5.6. Controlo de temperatura e humidade

Segundo as BPF, as farmácias devem garantir que os medicamentos e produtos de saúde se encontram armazenados sobre adequadas condições de conservação, tendo para tal que haver uma monitorização periódica dessas mesmas condições [6].

Os principais parâmetros a ter em conta são a temperatura e a humidade. Desta forma, a FM dispõe de quatro termohigrómetros Testo Saveris 2® distribuídos por zonas específicas da farmácia, nomeadamente a sala de atendimento ao público, armazém, frigorífico e laboratório, que realizam uma monitorização dos diferentes parâmetros automaticamente. As leituras efetuadas por estes dispositivos são realizadas em intervalos ajustáveis, ao longo do dia, e guardadas numa nuvem online, que permite a sua consulta sempre que necessário. Semanalmente, é elaborado um gráfico com base nos dados recolhidos e é emitido um relatório para posterior análise e interpretação pelo diretor técnico [12].

Relativamente aos valores de referência, o frigorífico deve manter uma temperatura entre os 2 e os 8°C e as restantes áreas sujeitas a controlo devem ter uma temperatura compreendida entre os 15 e 25°C. Por sua vez, os valores de humidade relativa devem estar compreendidos entre 30 a 60%. De salientar ainda que, sempre que haja uma aproximação ou se ultrapassem os valores-limite definidos para os parâmetros mencionados, é imediatamente emitido um alerta por correio eletrónico ou mensagem de texto para o telemóvel do farmacêutico responsável.

6. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento

6.1. Atendimento

Como referido no Manual de BPF, “a principal responsabilidade do farmacêutico é para a saúde e o bem-estar do utente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” [6]. Além disso, é dever do farmacêutico respeitar as capacidades de compreensão, as crenças, a personalidade e o contexto socioeconómico da pessoa com quem está a interagir, sendo que a melhor forma de conseguir realizar um acompanhamento do utente com a sua participação ativa, envolve o desenvolvimento de uma relação de credibilidade, respeito e empatia [6,13]. Neste sentido, um dos atos farmacêuticos de maior relevância tem lugar na zona de atendimento ao público, onde prevalece a interação entre farmacêutico, utente e medicamento e são prestados cuidados de saúde personalizados e diferenciados.

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de começar a acompanhar os atendimentos da equipa técnica da FM, logo desde a primeira semana, com o objetivo de ganhar alguma confiança para a etapa posterior de interação com o utente. A partir da terceira semana de estágio iniciei a fase de atendimento ao balcão acompanhada e supervisionada por um farmacêutico. Com o passar do tempo foi-me dada mais autonomia, mas sempre sobre a adequada supervisão.

Num contexto de atendimento real, este deve ser bem estruturado e o mais breve possível, de forma a não saturar os utentes e a rentabilizar os recursos da farmácia. O farmacêutico deve iniciar a abordagem através de um cumprimento e mostrar-se disponível para ajudar o utente. Posto isto, é necessário tentar perceber quais as capacidades e/ou dificuldades do utente e adequar o discurso ao seu nível sociocultural. Ao longo do atendimento a informação oral deve ser complementada com informação escrita, como é o caso da posologia dos medicamentos, que era feita com recurso às

faculdades do Sifarma®, que permitia a impressão de etiquetas personalizadas contendo a posologia recomendada, além de incluir diversas frases pré-definidas com precauções e advertências relativamente ao uso dos medicamentos. Outro aspeto importante e essencial é assegurar que o utente compreendeu todas as instruções que lhe foram dadas relativamente à toma dos medicamentos, assim como apelar ao cumprimento do regime terapêutico instituído, garantindo assim a efetividade e segurança do seu tratamento.

No final do atendimento, o farmacêutico deve mostrar-se disponível para receber o utente sempre que este precise. Todos os conselhos importantes devem ser dados, por mais óbvios que possam parecer ao farmacêutico, desde a forma de administração às condições de conservação durante o transporte e no domicílio (em particular os que possuam condições especiais de conservação). Neste sentido, refiro alguns exemplos de aconselhamentos que fiz:

- Na cedência de ácido alendrónico, um bisfosfonato usado para a prevenção da osteoporose: a sua administração deve ser feita em jejum, com um copo cheio de água e o doente deve manter-se em pé durante um período de tempo, de forma a promover a sua descida no trato gastrointestinal e evitar a irritação gástrica.
- Na cedência de suspensão oral de amoxicilina e ácido clavulânico é importante referir: as condições de conservação da reconstituição, deve agitar-se antes da administração e como qualquer outro antibiótico, o tratamento deve ser feito até ao fim.

Dado que, a maioria dos utentes da FM pertence a uma faixa etária elevada, que apresenta diversas doenças crónicas, cabe ao farmacêutico permanecer alerta em relação a possíveis interações medicamentosas que possam existir. Este papel é particularmente importante nos doentes polimedicados, em virtude dos inúmeros medicamentos que tomam, para controlar as diferentes patologias que possuem.

No meu entender, a passagem para o atendimento constituiu a fase mais desafiante de todo o meu estágio, onde fui confrontada diariamente com inúmeras situações e casos clínicos. Tais situações permitiram-me não só aplicar os conhecimentos desenvolvidos no MICEF, como também adquirir competências e melhorar a minha capacidade de comunicação e abordagem ao utente.

6.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância representa o conjunto de atividades desenvolvidas com o intuito de melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM) [14].

O Sistema Nacional de Farmacovigilância, sob a alçada do INFARMED, permite a rápida notificação às autoridades competentes de RAM, e prevê inclusive desde junho de 2012 a possibilidade dessa notificação ser efetuada pelos próprios doentes [15]. Contudo, o farmacêutico, particularmente ao nível da farmácia comunitária, é obviamente um profissional de saúde especialmente atento a estas reações e com responsabilidade acrescida no que respeita ao reconhecimento e notificação destas situações. Neste sentido, a sua notificação é vital para garantir a monitorização contínua da segurança dos medicamentos existentes no mercado, e implementação de medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência [7]. Assim, perante a identificação de uma RAM, a notificação da mesma pode ser realizada no “Portal RAM” da página do INFARMED, onde são disponibilizados dois formulários, um destinado a profissionais de saúde e outro aos utentes [14].

Durante o período de estágio não tive oportunidade de identificar ou presenciar a identificação de qualquer RAM passível de notificação.

6.3. VALORMED

Os medicamentos acarretam consigo um enorme impacto ambiental, podendo conduzir não só à contaminação do solo e água, como também à transmissão da sua toxicidade para os seres vivos. Neste sentido, tendo em conta a especificidade dos medicamentos enquanto resíduos, surgiu a necessidade de os recolher de forma seletiva e devidamente controlada, que acabou por se traduzir na criação de um sistema integrado a nível nacional de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso, o VALORMED (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda).

O VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos constituída por alguns dos principais agentes da cadeia do medicamento, nomeadamente, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), a ANF, a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR) e a Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA) [16].

A FM, como farmácia aderente ao referido sistema, dispõem na zona de atendimento de um contentor de recolha acessível aos utentes, para que possam depositar os medicamentos fora de uso (que não utilizam ou expiraram a validade), os materiais usados no seu acondicionamento (cartonagem, blisters, bisnagas, folheto informativo, frascos, entre outros) e os respetivos acessórios utilizados para auxiliar a sua administração (copos, colheres, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas, entre outros) [16].

Os contentores de recolha ao atingirem o limite da sua capacidade, são selados e procede-se à sua dispensa através do Sifarma®, sendo necessário introduzir o respetivo número de série. De seguida, é impresso um talão assinado pelo farmacêutico responsável pela dispensa, que acompanha o contentor. Por último, os contentores são recolhidos pelos distribuidores grossistas (na FM a recolha é assegurada pela Plural - Cooperativa Farmacêutica, Crl.), transportados para centros de triagem, onde os resíduos são separados e classificados e posteriormente, enviados para reciclagem (papel, cartão, plástico e vidro) ou incineração (no caso de restos de medicamentos).

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de efetuar o fecho e dispensa de contentores de recolha por diversas vezes, colaborei numa campanha de sensibilização da VALORMED incorporada numa atividade desenvolvida pela farmácia e esforcei-me por consciencializar os utentes a entregarem os medicamentos fora de uso e embalagens vazias na farmácia.

7. Dispensa de medicamentos

De acordo com as BPF, a cedência de medicamentos define-se pelo ato profissional realizado pelo farmacêutico, em que após avaliação da medicação e situação a que a mesma se destina, este disponibiliza os medicamentos ou substâncias medicamentosas, mediante apresentação de prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, transmite toda a informação necessária para o uso correto dos mesmos [6]. Por conseguinte, os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em MSRM e MNSRM.

7.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

De acordo com o artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os MSRM são aqueles que podem apresentar vários riscos para a saúde do utente, se não

forem utilizados de forma correta. Como tal, estes medicamentos só podem ser dispensados ao utente mediante a apresentação de uma receita médica válida.

7.1.1. Receita Médica

Atualmente, a prescrição de medicamentos é efetuada por via eletrónica, porém, em casos excepcionais que serão abordados posteriormente, é feita por via manual ^[17]. A existência de vários modelos de prescrição, prende-se com a intenção do Sistema Nacional de Saúde (SNS) em promover a desmaterialização do circuito de entrega do medicamento ao utente, desde a prescrição, dispensa e conferência de receituário. Com isto, pretende-se tornar o processo de prescrição e dispensa mais autênticos, seguros e fiáveis, contribuindo inclusive para o combate à fraude ^[18].

A prescrição eletrónica de receitas pode ser realizada de duas formas, coexistindo neste momento, receitas eletrónicas desmaterializadas (também denominadas por receitas sem papel) e receitas eletrónicas materializadas. Relativamente às primeiras, a prescrição é enviada por mensagem para o telemóvel do utente, contendo todos os códigos necessários para aceder informaticamente à receita, nomeadamente, o número da receita, código de acesso e dispensa e código do direito de opção. Caso o utente não tenha telemóvel ou prefira um suporte físico, é facultada durante a consulta a guia de tratamento em papel, com os respetivos códigos e número da prescrição. Esta guia pode também ser obtida através da Área do Cidadão, no site do SNS após registo com o número de utente. Nas receitas eletrónicas materializadas, o impresso é dividido em duas partes de tamanho A5, uma que corresponde à receita médica propriamente dita (onde é impresso no verso a informação do ato de dispensa e que fica na farmácia), a outra parte corresponde à guia de tratamento que segue com o utente.

Adicionalmente e de forma excepcional, podem ser efetuadas prescrições manuais em situações de falência do sistema informático, inadaptação do médico prescriptor devidamente confirmada pela respetiva ordem profissional, prescrição de medicamentos ao domicílio ou outras situações até 40 receitas por mês, conforme apresentado no artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, devidamente alterada pelo artigo 2º da Portaria n.º 284- A/2016 de 5 de novembro ^[19]. Além disso, no final da dispensa é necessário proceder à impressão do verso da receita e solicitar a assinatura da mesma por parte do utente, ficando a receita na farmácia para posterior conferência do receituário.

Independentemente do tipo de receita, a prescrição de medicamentos é feita pela DCI do fármaco, incluindo igualmente a forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Em alguns casos, a receita pode ser prescrita por denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do titular da AIM, designadamente, a não existência de medicamento genérico participado no mercado ou perante uma justificação técnica do médico prescriptor devidamente evidenciada. As justificações aceites estão contempladas no ponto 3 do artigo 6º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, nomeadamente a exceção a) para medicamentos de margem ou índice terapêutico estreito, estando estes presentes numa lista anexa da Deliberação n.º 70/CD/2012 definida pelo INFARMED (Ciclosporina, Levotiroxina sódica, Tacrolímus) ^[20]; b) para situações em que tenha havido uma intolerância ou reação adversa prévia reportada ao INFARMED e c) nos casos de continuidade de tratamento com duração superior a 28 dias. Relativamente à exceção c), o utente pode optar por outro medicamento similar ao que lhe foi prescrito, desde que o preço do mesmo seja inferior ao prescrito ^[17,19]. A farmácia deve dispor de pelo menos três medicamentos de entre os cinco mais baratos de cada grupo homogéneo, contudo o utente pode optar por um medicamento mais caro se assim o entender, utilizando para o efeito o código de opção presente na prescrição médica ^[17].

Para realizar a dispensa de medicamentos, o farmacêutico perante a apresentação de uma prescrição médica por parte de um utente, deverá analisá-la e validá-la, de forma a garantir que todos os parâmetros se encontram conforme.

No caso das receitas manuais, a sua interpretação e consequente validação envolve um nível de atenção e comprometimento acrescidos por parte do farmacêutico, visto que todo esse procedimento é efetuado manualmente. O farmacêutico deve então verificar atentamente a presença dos seguintes elementos na receita manual: identificação do utente através no nome e número do SNS; número de beneficiário da entidade financeira responsável, se aplicável; regime especial de participação, representado pela letra “R”, no caso de utentes pensionistas ou “O”, para utentes abrangidos por outro regime de participação; identificação dos medicamentos prescritos e respetiva posologia e quantidades; data da prescrição; identificação da exceção; vinheta do local de prescrição (assume uma cor verde no caso de utentes pensionistas abrangidos por um regime especial); vinheta do médico prescriptor e respetiva assinatura. Qualquer falha nestas condições é motivo de devolução da receita à farmácia, com recusa de participação. De salientar que só podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos e, no máximo, duas embalagens por medicamento

ou produto farmacêutico, nunca ultrapassando o total de quatro embalagens por receita.

No que diz respeito às receitas eletrônicas, apesar de no momento da prescrição ficarem disponíveis para a farmácia através da Base de Dados Nacional de Prescrições, estas não são isentas do processo de validação por parte do farmacêutico. As prescrições eletrônicas materializadas obedecem às mesmas regras das manuais, verificando-se a existência de algumas diferenças, tais como, a possibilidade de serem processadas, quer pela via manual quer eletrônica, através da leitura dos códigos presentes em cada linha da receita e a possibilidade de serem renováveis nos casos em que estejam presentes medicamentos para tratamentos de longa duração, podendo ter até três vias.

Assim, para as prescrições eletrônicas desmaterializadas, em cada uma das linhas de prescrição, pode ser prescrito um medicamento distinto, desde que cada linha não ultrapasse um máximo de duas embalagens cada, exceto se se destinar a tratamentos de longa duração (6 embalagens). No caso dos medicamentos que se apresentam sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até um máximo de quatro embalagens do mesmo medicamento, exceto se se destinar a tratamentos de longa duração (12 embalagens). Idealmente, em cada mês o utente só deve adquirir no máximo duas embalagens de medicamentos similares ou quatro embalagens se se tratar de dose unitária. Só se deve dispensar quantidade superior se o médico prescrever uma posologia que assim o exija, atestar que se trata de um doente crónico estabilizado ou que o utente tem de se ausentar de forma prolongada do país. A farmácia pode ainda fazê-lo se justificar que houve extravio, roubo ou perda do medicamento ou que este tem dificuldade de deslocação à farmácia ^[17].

Relativamente às validades, as receitas manuais têm sempre uma validade de 30 dias, contada a partir da data da sua emissão. Porém a receita eletrônica materializada pode apresentar até um máximo de três vias, podendo atingir uma validade de 6 meses. Já as receitas eletrônicas desmaterializadas podem ter uma validade até 6 meses, mas a mesma é sempre indicada em cada linha de prescrição ^[17].

Recentemente, entrou em vigor a Diretiva dos Medicamentos Falsificados, que vem alterar o circuito do medicamento. A criação de um sistema de segurança, na embalagem dos medicamentos, através de um dispositivo de segurança/código bidimensional impresso na cartonagem destes, atesta a sua autenticidade, permitindo rastrear todo o percurso do medicamento na cadeia de abastecimento e assegurar a

segurança no seu uso por parte do utente ^[21]. Neste sentido, após a validação da prescrição, procede-se à verificação dos medicamentos a dispensar, que permite encerrar o circuito do medicamento. De seguida, presta-se toda a informação considerada indispensável ao utente para o uso correto e racional dos medicamentos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com os três tipos de receitas referidos anteriormente, sendo que as receitas eletrónicas desmaterializadas constituíram a grande maioria das receitas dispensadas. Desta forma, constatei inúmeras vantagens associadas às receitas eletrónicas, mais especificamente às desmaterializadas, começando pela diminuição dos erros associados à leitura da prescrição e à dispensa dos medicamentos, a possibilidade de permitir levantar a receita de forma parcial (em datas distintas e em diferentes farmácias) e não ser necessário a impressão no verso da receita. Relativamente às receitas manuais, fui confrontada algumas vezes com caligrafias difíceis de interpretar e várias situações em que não era especificado a dimensão ou dosagem da embalagem, sendo que deste modo tinha que fornecer a embalagem de menor dimensão ou dosagem comercializada desse medicamento, o que muitas vezes causava incómodo ao utente.

7.1.2. Regimes de comparticipação

No âmbito do papel social do Estado e como resultado da contribuição da população, através dos impostos, para as despesas com a saúde previstas no Orçamento do Estado, alguns medicamentos estão sujeitos a comparticipação pelo Estado de uma percentagem do seu PVP. A atual legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime excecional de comparticipação, o qual se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias ou grupos de doentes.

O regime geral de comparticipação do SNS, regime este que comparticipa a grande maioria dos medicamentos, assegura o pagamento de uma percentagem do PVP dos medicamentos de acordo com os escalões legalmente fixados para o efeito, sendo que a comparticipação é de 90% do PVP no escalão A e de 69%, 37% e 15% para os escalões B, C e D respetivamente, conforme está estabelecido no artigo 2º da Portaria 195-D/2015 de 30 de junho. Os escalões de comparticipação variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda o consumo acrescido por doentes que possuem determinadas patologias ^[17,22].

Relativamente ao regime excecional de comparticipação, este pode ser efetuado em função dos beneficiários ou em função de patologias ou grupos especiais de utentes. No primeiro caso, a comparticipação depende dos rendimentos dos utentes, sendo acrescida uma certa percentagem de comparticipação aos escalões referidos anteriormente. No segundo caso, a comparticipação é feita em medicamentos para o tratamento de patologias específicas, como Psoríase, Alzheimer ou Doença Inflamatória Intestinal. Este regime pode ser aplicado apenas para determinadas indicações terapêuticas definidas pelo INFARMED, sendo que o médico prescriptor tem de mencionar na receita médica o despacho que assegura a comparticipação ^[17,23].

Existem ainda outros planos especiais aplicados à comparticipação de outros produtos de saúde. Nos comparticipados a 100% incluem-se agulhas, seringas, lancetas utilizadas para o autocontrolo da Diabetes Mellitus, produtos dietéticos com carácter terapêutico e dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária; nos comparticipados a 85% incluem-se as tiras teste igualmente usadas para o autocontrolo da Diabetes Mellitus; e por fim nos comparticipados a 80% estão incluídas câmaras expansoras ^[17].

Para além do regime de comparticipação principal, há regimes de complementaridade assegurados por outros organismos. São exemplos desses subsistemas de saúde o Instituto de Proteção e Assistência na Doença (ADSE), responsável pelos cuidados de saúde dos funcionários públicos, Serviços de Assistência Médico Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários, Médis/CTT, entre outros. Nestes casos, o utente beneficiado deve apresentar um cartão identificativo que comprove ser beneficiário do organismo em questão, sendo efetuada a sua leitura ótica. No caso de se tratar de uma receita desmaterializada, no final do atendimento é impresso um talão, que comprova a comparticipação complementar realizada, sendo este documento assinado pelo utente para que, mais tarde, seja enviado ao respetivo organismo responsável. Caso se trate de uma receita materializada, o utente deve igualmente assinar, no entanto, é necessário fotocopiar a receita para que, o talão que comprova a comparticipação seja impresso no verso da receita fotocopiada, sendo o original enviado para o organismo principal e a fotocópia para o organismo complementar.

No decorrer do meu estágio, lidei com diferentes organismos de comparticipação. A grande maioria das comparticipações eram cobertas pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01), como em regimes excecionais, entre eles o plano 45 (referente a diplomas legais), o plano 46 (trabalhador migrante), o plano 48 (associado ao pensionista), entre outros.

Dado o histórico da indústria de lanifícios na zona da Covilhã e arredores, muitos dos utentes que atendi eram abrangidos pela “Portaria dos Lanifícios” (Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro). Esta Portaria constitui um regime excecional de comparticipação (SNS-LA) que se aplica aos pensionistas (ou futuros pensionistas) que tenham descontado até ao ano de 1984, para um fundo especial da segurança social destinado a esta indústria [24].

Revelo que devido à quantidade de planos de comparticipação existentes, numa fase inicial do estágio tive alguma dificuldade no que toca a esta temática. Contudo, o contacto diário com os planos e a incansável ajuda da equipa técnica da FM, contribuíram ao longo do tempo para uma melhoria notória da execução da referida tarefa.

7.1.3. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Algumas substâncias apresentam pela sua natureza, além de propriedades terapêuticas, riscos acrescidos para a saúde, pelo que estão sujeitas a um controlo bastante rigoroso que exige uma prescrição feita através de uma receita médica especial. Subordinados a este tipo de prescrição incluem-se os medicamentos que preencham, no mínimo, um dos seguintes princípios: contêm, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; contêm uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior, conforme previsto no artigo 117º do Decreto-Lei nº. 176/2006, de 30 de agosto [7]. Nestes casos, se a receita for manual ou materializada, a mesma deve estar identificada como sendo do tipo “RE” e contendo estes medicamentos prescritos isoladamente. No caso de ser desmaterializada, a linha de prescrição deve estar identificada como sendo do tipo “LE” [17].

Independentemente do tipo de prescrição, a dispensa destes medicamentos diferencia-se dos restantes medicamentos, pela necessidade de um conjunto de dados adicionais, automaticamente solicitados pelo sistema informático. Dos dados requeridos constam o nome completo, a data de nascimento, número de cartão de cidadão/BI e respetiva data de validade do adquirente, juntamente com o nome da pessoa a que se destina a medicação (caso não sejam a mesma) [19].

No final do atendimento é emitido um documento com todas as informações relativas à dispensa do MEP, sendo este arquivado num dossier específico. No caso das receitas manuais ou materializadas, a fotocópia das mesmas é anexada ao respetivo impresso, ficando arquivadas durante um período de três anos.

Mensalmente, até ao dia oito, são enviados para o INFARMED as cópias digitalizadas das receitas manuais e um arquivo informático das saídas relativamente às substâncias presentes nas tabelas I, II-B e II-C presentes no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, referentes a estupefacientes e psicotrópicos. Anualmente, os mapas de balanço devem ser enviados para o INFARMED, sendo que neste caso, a data-limite é o dia 31 de janeiro do ano seguinte e para além das substâncias pertencentes às tabelas anteriormente referidas, são também incluídas as substâncias mencionadas nas tabelas III e IV respeitantes às benzodiazepinas. [19].

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de contactar com esta documentação e efetuar algumas dispensas destes medicamentos, nomeadamente o metilfenidato, utilizado em doentes com perturbação de hiperatividade e défice de atenção, e a buprenorfina, para tratamento de substituição para a toxicod dependência de opiáceos [25,26].

7.1.4. Entrega em proximidade de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar

Como forma de dar uma resposta farmacêutica à pandemia atravessada, foi desenvolvido um protocolo de dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias, ao qual a FM aderiu. Para tal, os utentes que beneficiavam deste serviço são doentes crónicos que se encontram a ser acompanhados num Centro Hospitalar distante do seu local de residência [27].

A existência desta entrega de medicamentos em proximidade contribui não só para facilitar o acesso dos utentes ao medicamento, assegurando a continuidade do tratamento, mas também para evitar deslocações mensais ao hospital para o adquirirem, proporcionando uma redução das despesas associadas às viagens, uma vez que nem todos os meses têm consulta e a deslocação é feita exclusivamente para a aquisição da medicação [27].

Neste sentido, os Centros Hospitalares asseguram a entrega segura dos medicamentos às farmácias por intermédio de uma empresa transportadora certificada pelo INFARMED. No momento da receção dos mesmos, compete ao farmacêutico

averiguar se os medicamentos se encontram nas condições adequadas para a entrega aos utentes. Posteriormente, é contactado o utente para informar que a sua medicação já está disponível e é combinada uma data e hora para a realização da sua entrega [27]. Uma vez que não se trata de uma dispensa, a entrega do medicamento não está sujeita a processamento através do sistema informático, pelo que é entregue um impresso com duas vias para o utente assinar, ficando o mesmo com uma via e a outra permanece na farmácia.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de assistir à entrega de medicação em proximidade por diversas vezes e contactei os utentes assim que chegava a sua medicação à farmácia, de modo a agendar a sua entrega.

7.2. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica - automedicação e indicação farmacêutica

Os MNSRM constituem medicamentos que, devido ao seu perfil de segurança e às indicações terapêuticas a que se destinam, podem ser dispensados sem prescrição médica. Contudo, e embora possam ser cedidos em locais fora das farmácias, a dispensa destes medicamentos não deve excluir uma adequada avaliação dos sintomas, das patologias subjacentes, da medicação concomitante, bem como a cedência de todas as informações necessárias para promover um uso racional do medicamento [6,7]. Por essa razão, apesar de os MNSRM estarem em zona visível aos utentes, encontram-se fora do seu alcance.

Geralmente a seleção de um MNSRM ou indicação de medidas não farmacológicas pelo farmacêutico, tem como objetivo o tratamento de problemas de saúde menores, pouco graves, autolimitantes, durante um período curto, não necessitando de um diagnóstico médico especializado. Contudo, a utilização destes medicamentos permite também a automedicação, que consiste na utilização destes medicamentos, por iniciativa do próprio utente, de forma responsável e consciente, sempre sob o aconselhamento e monitorização do farmacêutico [6]. Porém, devido à enorme disseminação de fontes de informação no âmbito da saúde e da utilização de medicamentos, faz com que os utentes, pelo facto de terem acesso às mesmas, considerem que possuem capacidades para estabelecer um autodiagnóstico e posteriormente recorrerem ao uso de determinados medicamentos, sem o devido aconselhamento por parte de profissionais de saúde especializados, o que pode resultar num agravamento das queixas que apresentam e em efeitos colaterais decorrentes da sua utilização.

Deste modo, o farmacêutico desempenha um papel central na racionalização da automedicação, por um lado sendo responsável por questionar o utente acerca da necessidade do medicamento, considerando sempre a possibilidade de recomendar medidas não farmacológicas apropriadas ou referenciar para o médico quando entender que a situação assim o exige.

Realço que as situações passíveis de automedicação em Portugal encontram-se definidas pelo Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, existindo também uma lista de MNSRM definida pelo INFARMED, cuja dispensa é exclusiva em farmácia comunitária (MNSRM-EF), o que faz para mim todo o sentido na perspetiva de garantir a segurança do utente e a eficácia da utilização destes fármacos [28,29].

A dispensa de MNSRM revelou-se um dos desafios mais complicados de ultrapassar durante o período de estágio. A existência de uma multiplicidade de produtos que poderão ser utilizados para o mesmo fim, aliada à falta de experiência e à dificuldade de, em muitos casos, identificar o problema a solucionar, tornou, muitas vezes, da minha parte, o aconselhamento farmacêutico complicado. Felizmente, com a ajuda da equipa técnica da FM, o acompanhamento prestado e o esclarecimento de muitas dúvidas por mim colocadas, permitiram-me ganhar confiança crescente no atendimento ao longo do período de estágio. Além de que tive oportunidade de consultar inúmeros protocolos e normas de orientação terapêutica, referentes à dispensa de MNSRM, no alívio de diversas condições clínicas comuns. A aplicação destes protocolos permite assim, apoiar a decisão farmacoterapêutica do farmacêutico numa situação de aconselhamento ao utente.

A título de exemplo, constatei a procura de antibióticos, por parte de vários utentes, para situações de dor de garganta ou de dentes, perante as quais pude explicar a necessidade de restringir a utilização de antibióticos às situações devidamente justificadas e, em alternativa, sugeri a utilização de um anti-inflamatório e analgésico, como o ibuprofeno por exemplo, explicando que apenas faria sentido utilizar um antibiótico quando efetivamente diagnosticada uma infeção bacteriana. Tanto nestas situações como nas situações em que o próprio utente solicitava um anti-inflamatório, designadamente do grupo dos AINES, pude reforçar a importância do momento mais adequado para a sua toma ser após as refeições, a fim de reduzir os efeitos adversos gastrointestinais característicos.

Outra situação com a qual fui confrontada diversas vezes foi a procura de antitússicos, descongestionantes, combinações antigripais e afins, perante as quais

tentei identificar sempre os sintomas efetivamente descritos e qual a duração e intensidade dos mesmos, a fim de poder sugerir a solução mais adequada. Por vezes acontecia que os utentes solicitavam, por exemplo, um xarope para a tosse, quando o que descreviam efetivamente era apenas uma dor de garganta ou congestão nasal.

Por último, outra afeção bastante encontrada foi a obstipação, sendo que existem várias alternativas de tratamento que dependem, entre outros fatores, da rapidez de ação. A maioria dos laxantes possuem início de ação de algumas horas, pelo que a administração é geralmente feita antes de deitar, para que o efeito seja conseguido de manhã. É o caso dos medicamentos com macrogol, cujo mecanismo é o aumento da secreção de água para o intestino que leva ao aumento do volume fecal, obrigando à estimulação dos movimentos intestinais. Outras alternativas incluem medicamentos como o bisacodilo e o picossulfato de sódio, no entanto, os seus mecanismos de ação podem levar a habituação e perda excessiva de água e eletrólitos, pelo que o seu uso prolongado não é recomendado. De forma geral, os medicamentos constituídos por produtos naturais têm tido uma aceitação cada vez melhor e alguns dos utentes aceitaram a sugestão de um produto que consiste em microenemas à base de mel. Além da abordagem farmacológica, pode melhorar enormemente e até ser prevenido por medidas não farmacológicas, pelo que o aconselhamento a este nível é de extrema importância. Neste sentido, a ingestão adequada de água, a ingestão de fibras e fruta e a prática de desporto poderão melhorar o problema.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

A área da dermofarmácia, cosmética e produtos de higiene tem experimentado ao longo dos últimos anos uma clara expansão, designadamente no contexto da farmácia, em consequência da crescente preocupação dos utentes com a sua imagem e bem-estar, aliada a uma maior procura de aconselhamento especializado por parte do farmacêutico, a fim de encontrar a solução mais adequada ao perfil e necessidades específicas do utente.

Os produtos cosméticos são tratados ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009, no qual são definidos como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com

as diversas partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”. A vigilância, regulação e supervisão da qualidade e segurança dos produtos cosméticos é da responsabilidade do INFARMED [30].

Neste âmbito, a FM dispõe de uma ampla gama de produtos dermocosméticos de diversas marcas, sendo a Avène®, Eucerin®, A`Derma®, ISDIN®, Klorane® e Uriage® as mais significativas. Cada marca possui diversas gamas, de acordo com o problema que quer corrigir e as especificidades das pessoas. Além disso, ainda é possível incluir os produtos de puericultura e outros destinados à higiene capilar, oral e íntima. Desta forma, é essencial que o farmacêutico conheça bem os produtos disponibilizados pela farmácia e quais os mais adequados a cada tipo de situação, intervindo perante o utente sempre que achar pertinente ou referenciando para o médico se necessário.

Esta área constituiu para mim particular desafio não só pela diversidade de produtos existentes, mas também pela dificuldade em identificar com precisão a necessidade específica do utente. Contudo, o contacto recorrente com as diferentes marcas comerciais e respetivas gamas através da consulta dos catálogos e folhetos informativos disponíveis, assim como a observação do aconselhamento prestado pelos farmacêuticos em contexto de venda, permitiram-me melhorar significativamente e adquirir novas competências nesta área de aconselhamento farmacêutico. Além disso, saliento a importância do contacto com a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética durante o MICF, que me permitiu ter presente alguns conceitos base para o aconselhamento destes produtos e estar a par das novidades do setor.

Durante o presente estágio, observei que os produtos com maior procura são os produtos destinados à higiene íntima, de higiene buco-dentária, desde os colutórios, géis antissépticos, pastas e escovas dentífricas, e os utilizados para a hidratação do corpo, durante e após o banho.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, são destinados a fins medicinais específicos, de modo a satisfazer as necessidades nutricionais de determinadas categorias de pessoas, em virtude das condições que apresentam. Dentro dessas condições destacam-se a capacidade

limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos. Contudo, importa referir que o seu consumo não dispensa supervisão médica ^[31].

No caso dos produtos dietéticos cuja dispensa está sujeita a apresentação de uma receita médica, é da responsabilidade do farmacêutico efetuar a validação das prescrições e averiguar se o produto dietético e o local de prescrição são considerados válidos para comparticipação, através da consulta das respetivas listas disponíveis no portal da ANF.

No presente estágio, contactei com produtos de alimentação especial, servindo de exemplo os produtos Milupa MSUD[®], isento de isoleucina, leucina e valina, indicados para doentes com leucinose. Além disso, verifiquei que os produtos mais solicitados foram os espessantes alimentares e suplementos hipercalóricos das gamas Fresubin[®] e Resource[®], particularmente úteis para satisfazer as necessidades nutricionais de doentes com ou em risco de malnutrição e dificuldades ao nível da deglutição. Neste âmbito, tive a oportunidade de assistir a uma formação da marca Fresubin[®], onde foram apresentados alguns dos produtos e dadas algumas explicações, de forma a melhorar o aconselhamento farmacêutico neste assunto.

8.3. Produtos dietéticos infantis

No que toca aos produtos dietéticos infantis, destaco pela sua relevância e frequência de dispensa, os leites infantis. Os leites disponíveis são especialmente concebidos com o intuito de satisfazer as necessidades nutricionais dos bebés durante o seu desenvolvimento, tais como os leites para lactentes (para os primeiros meses de vida), os leites de transição (normalmente a partir dos 6 meses, quando se começa a introduzir uma alimentação complementar) e os leites de crescimento (a partir dos 12 meses). Além disso, existem também leites infantis especiais indicados para bebés, que apresentam necessidades nutricionais específicas, como é o caso da prematuridade, alergias alimentares, intolerâncias e problemas intestinais (por exemplo, cólicas, obstipação, diarreia, regurgitação) ^[32].

Estes produtos, definidos pelo Regulamento (UE) N.º 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de junho de 2013, não são de venda exclusiva em

Farmácia, e estão disponíveis em grandes superfícies com preços bastante competitivos [33]. Contudo, a FM considera que deve ter disponível no espaço da farmácia algumas gamas, apresentando maioritariamente leites da marca Nestle® e Aptamil®. Adicionalmente, todo o processo de comercialização, publicidade e rotulagem destes leites está sob rigorosa legislação, de maneira que nunca seja desencorajado o aleitamento materno [33].

8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia consiste na utilização de medicamentos à base de plantas com vista a obter efeitos terapêuticos. Neste sentido, segundo o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, o conceito de medicamento à base de plantas define-se como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” [7].

Apesar de serem produtos naturais, o seu uso não está isento de contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas, os quais têm sido bastante estudados e divulgados. Dessa forma, compete ao farmacêutico, no âmbito da dispensa deste tipo de produtos, avaliar a possibilidade de ocorrência de alguma interação com algum dos medicamentos presentes no regime terapêutico instituído, de forma a garantir ao doente um tratamento eficaz e seguro.

Relativamente aos suplementos nutricionais, de acordo com o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, definem-se como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [34]. Destaco que a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a entidade reguladora responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar a que estes suplementos estão sujeitos.

Os suplementos, ao contrário dos medicamentos, nunca têm o objetivo de curar, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas normais, apenas contribuem para a manutenção, apoio e otimização da homeostasia. No entanto, na prática é difícil estabelecer uma fronteira entre suplementos e medicamentos, e por essa razão, é fundamental que os produtos estejam devidamente bem classificados no mercado para garantir a sua segurança [35].

No decorrer do presente estágio, deparei-me com a elevada procura deste tipo de produtos por parte dos utentes, com base muitas vezes em publicidade televisiva ou conselho de amigos e familiares. Neste sentido, compete ao farmacêutico prestar não só o aconselhamento adequado perante a necessidade específica de cada utente, mas também reforçar sempre a ideia de que este tipo de produtos não substitui uma alimentação completa e equilibrada e hábitos de vida saudáveis. Além disso, foram imensas as situações em que fiz aconselhamento farmacêutico de suplementos alimentares, procurando sempre ter em atenção as necessidades do doente e as características do mesmo, nomeadamente medicação crónica e patologias. Os produtos que mais saiam eram indicados em situações de cansaço físico e mental, fadiga muscular, episódios de ansiedade e reforço da imunidade.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Segundo a alínea av) do ponto n.º 1, referente ao artigo 3º do Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 29 de Outubro, o medicamento de uso veterinário (MUV) é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [36].

Tal como nos suplementos nutricionais, também os MUV são regulados pela DGAV, que é a responsável por definir as políticas de todo o circuito do medicamento, nomeadamente o fabrico, a distribuição, a comercialização, a rotulagem, a farmacovigilância, a AIM, a publicidade e a importação e exportação.

Durante o meu período de estágio, dispensei alguns MUV, sendo os mais procurados as pílulas anticoncepcionais para cães e gatos e os desparasitantes externos e internos, para os quais é necessário ter em conta o peso do animal. Na dispensa destes

produtos, é igualmente importante fornecer informações sobre a posologia, precauções de utilização, assim como possíveis efeitos indesejáveis. Um facto que considerei curioso foi a procura *off-label* de alopurinol para o tratamento da Leishmaniose canina. O mecanismo de ação proposto baseia-se na incorporação do fármaco no RNA do parasita, interferindo com a sua síntese proteica e o seu crescimento [37].

Grande parte dos produtos de uso veterinário dispensados na FM são prescritos pelos médicos veterinários, na sua grande maioria através de receitas manuais ou receitas normalizadas. Contudo, foi-me explicado que recentemente, surgiu um regulamento que pretende introduzir um novo modelo de receita médico-veterinária, emitido através da plataforma de Prescrição Eletrónica de Medicamentos Veterinários (PEMV), que visa aproximar a dispensa de medicamentos veterinários à dispensa de medicamentos de uso humano, garantindo maior proteção da Saúde Pública, da saúde animal e do ambiente [38]. No entanto, não tive oportunidade de contactar com o novo modelo de receita, uma vez que, ainda estão a ser desenvolvidos os mecanismos para permitir a utilização da plataforma pelas farmácias.

8.6. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos constituem um grupo de produtos que, a par com os medicamentos e cosméticos, são regulados pelo INFARMED.

De acordo com o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, os dispositivos médicos são definidos como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo isoladamente ou em combinação, incluindo software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos, (...) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios (...)”, distinguindo-se desta forma de um medicamento [39]. Pode ter como finalidade, identificada pelo fabricante: “i) diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; ii) diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; iii) estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e iv) controlo da concepção”.

Quanto à classificação dos dispositivos médicos, estes dividem-se em quatro classes distintas (I – baixo risco, IIa – baixo médio risco, IIb – alto médio risco e III – alto risco), em função da anatomia afetada pela sua utilização, tempo de contacto com o

organismo (temporário, curto prazo ou longo prazo), grau de invasão e atendendo aos potenciais riscos que advêm da sua utilização [39].

Assim, os dispositivos médicos são produtos de venda quase tão comuns como os medicamentos, pelo que o farmacêutico deve estar convenientemente informado sobre eles, essencialmente sobre o seu modo de utilização. Alguns dos dispositivos médicos dispensados com alguma regularidade na FM, foram sacos coletores de urina e para ostomia, meias de compressão, pulsos elásticos, material de penso, tensiómetros, termómetros, preservativos e testes de gravidez. Além destes, destaco as seringas, agulhas e lancetas utilizadas na monitorização da glicémia associada ao controlo da Diabetes Mellitus [40].

Por último, importa referir uma gama de dispositivos médicos elaborados pelos laboratórios Aboca®, com indicações no tratamento de diversas condições clínicas comuns, tais como, episódios de diarreia, obstipação, refluxo gastroesofágico, tosse e entre outros, particularmente úteis na gravidez e na população pediátrica.

9. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

Além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, as farmácias podem igualmente prestar serviços farmacêuticos, e outros serviços, que visem promover um maior acompanhamento dos utentes, aumentando a sua qualidade de vida. Por conseguinte, a FM dispõe de uma ampla variedade de serviços que são regularmente solicitados pelos utentes, dos quais destaco:

- Determinação de parâmetros laboratoriais (glicémia, triglicéridos e colesterol total);*
- Determinação da pressão arterial e frequência cardíaca;*
- Determinação do peso, altura e IMC;*
- Serviço de gestão e preparação individualizada da medicação (PIM) (semanal);*
- Programas de cuidados farmacêuticos (mensal);
- Serviço de nutrição e dietética;
- Serviço de podologia;
- Serviço de cessação tabágica;

- Administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e medicamentos injetáveis;
- Serviços simples de enfermagem e primeiros socorros (tratamento de feridas);
- Teste rápido de pesquisa de *Streptococcus A* na orofaringe (OSOM® *Strep A* Test);
- Teste rápido de antigénio para a COVID-19.

Encontram-se assinalados com um (*) os serviços prestados por mim ao longo do presente estágio.

A determinação do peso, altura e IMC é realizada na zona de atendimentos, através de um aparelho automático de medição. No entanto, estas medições também podem ser realizadas no GAP, no caso de haver falha no sistema ou o utente o solicite. Quanto aos restantes serviços da farmácia, todos eles são realizados no GAP, de modo a proporcionar um ambiente tranquilo e calmo à sua realização, além de possibilitar uma comunicação privada e confidencial entre os utentes e o farmacêutico, aspeto este fundamental ao nível da prestação dos referidos serviços, com influência direta na qualidade do aconselhamento prestado.

A determinação da pressão arterial constituiu o serviço mais requisitado pelos utentes diariamente, quer por aqueles com um diagnóstico prévio de hipertensão arterial (HTA), que precisam de acompanhar e monitorizar a evolução da doença, quer pelos utentes que, não tendo nenhuma patologia associada, apostam na prevenção. Neste contexto, a FM está inserida na rede de Unidades de Apoio ao Hipertenso existentes em Portugal, encontrando-se equipada com as mais modernas tecnologias de medição da pressão arterial, de modo a oferecer uma ampla gama de serviços de excelência aos seus utentes ^[41].

A pressão arterial deve ser avaliada com o utente sentado, em repouso, em ambiente calmo e sem roupa ou objetos apertados no braço. Durante o estágio pude verificar diversas situações de HTA, tanto em indivíduos com terapêutica anti-hipertensora já instituída, como em indivíduos sem qualquer acompanhamento, tendo em ambos os casos, recomendado uma consulta médica a fim de monitorizar e reavaliar a situação. Numa situação específica, ao verificar numa utente polimedicada valores tensionais bastante elevados, associados a sintomas de indisposição generalizada, e depois de reportar a situação aos restantes profissionais da farmácia, a utente foi encaminhada ao hospital.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais, nomeadamente a glicémia, os triglicéridos e o colesterol total, a sua medição na farmácia é realizada pelo método de punção capilar. No caso da determinação da glicémia, o sangue é recolhido diretamente para uma fita já colocada no aparelho de medição. Nas determinações dos triglicéridos e colesterol total, efetua-se a recolha de sangue para uma fita reativa específica para o parâmetro que se pretende determinar. De seguida, a fita é colocada num dispositivo de diagnóstico Accutrend® Plus que realiza a sua leitura.

Posteriormente, após a análise das determinações realizadas, o farmacêutico transmite ao utente os resultados de forma clara e assertiva. Por norma, os utentes são aconselhados a adotarem uma alimentação equilibrada e praticarem exercício físico, assim como incentivados à adesão à terapêutica, quando o utente apresenta um regime farmacoterapêutico prévio, ou são reencaminhados para o médico, perante situações que necessitem de uma avaliação ou intervenção médica. Além disso, é feito o registo quer na ficha de cada utente, através do separador do Sifarma Clínico, quer no cartão físico da farmácia, do qual os utentes se fazem acompanhar, possibilitando uma melhor monitorização e aconselhamento por parte do profissional de saúde que o auxilia. Com o objetivo de complementar o aconselhamento farmacêutico prestado, são também oferecidos aos utentes folhetos educativos que reforçam as informações transmitidas.

No que concerne ao serviço de PIM, este tem como principal objetivo auxiliar os utentes, na sua grande maioria idosos polimedicados, que têm dificuldade em gerir a sua terapêutica farmacológica. Assim, os medicamentos são colocados em blisters, que se encontram divididos em colunas com as horas da toma (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, deitar) e linhas correspondentes aos dias da semana, permitindo ajudar os utentes a tomar o medicamento certo à hora certa, proporcionando não só o aumento da efetividade, como da segurança dos medicamentos. Cada PIM é identificado com o nome do utente, contacto telefónico da farmácia, farmacêutico responsável pela preparação e o período a que corresponde (data de início e fim). No decorrer do meu estágio, preparei semanalmente PIMs sempre conferidas por um farmacêutico antes da selagem final.

No presente estágio, tive a oportunidade de participar na organização de um rastreio cardiovascular, que consistiu na medição da altura, peso, pressão arterial, colesterol total e glicémia capilar, de forma a calcular o risco cardiovascular e posteriormente fazer um aconselhamento e uma intervenção adequada a cada utente. Esta atividade teve uma enorme adesão, contando com a participação voluntária de 38

peessoas durante os dias 25 e 28 de maio de 2022. De salientar que a grande maioria dos utentes tinham idades compreendidas entre os 50 a 59 anos.

Fazendo um balanço dos dados recolhidos durante o rastreio, estabeleceu-se a prevalência dos principais fatores de risco de doenças cérebro-cardiovasculares (DCV) e constatou-se que a maioria dos utentes apresentavam como fator de risco, a pré-obesidade/obesidade (63%), seguido da inatividade física (39%), histórico familiar de DCV (34%), dislipidemia (32%), HTA (29%), tabagismo (11%) e por último Diabetes Mellitus (8%). Neste sentido, cerca de 50% da população apresentava dois ou mais fatores de risco para DCV e 18% quatro ou mais fatores de risco para DCV. Concluindo, após a análise destes dados, torna-se evidente a necessidade de as autoridades de saúde desenvolverem estratégias para rastrear a população em geral quanto aos fatores de risco para DCV e promoverem medidas de estilo de vida adequadas e literacia em saúde.

10. Preparação de medicamentos

10.1. Medicamentos Manipulados

Atualmente, raramente são prescritos e preparados medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias, em consequência da industrialização e desenvolvimento tecnológico alcançado ao longo das últimas décadas. No entanto, a fim de responder precisamente a algumas limitações inerentes à produção industrial, nomeadamente quando se torna necessário adaptar medicamentos existentes no mercado, para indivíduos com perfis fisiopatológicos específicos, os medicamentos manipulados continuam a representar uma opção válida na resolução de problemas específicos dos utentes.

De acordo com a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, o medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. No caso da fórmula magistral, o medicamento é “preparado segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”, enquanto o preparado oficial é “preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário” [42].

Durante o estágio tive a oportunidade de observar a preparação do manipulado Pomada de Betametasona, dipropionato com Vaselina Simples (preparado magistral), para fins dermatológicos e de realizar a preparação de uma Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (preparado oficial), para uso auricular.

Os medicamentos manipulados foram preparados no laboratório da FM, convenientemente iluminado e ventilado, com condições de temperatura e humidade adequadas, conforme exigido pela legislação em vigor [42]. Neste espaço, encontram-se armazenadas as matérias-primas e equipamentos necessários à preparação de medicamentos manipulados, assim como diversos documentos de apoio à sua preparação, nomeadamente o FGP. Inicialmente, começou-se por fazer a desinfeção das infraestruturas a utilizar, colocou-se o equipamento de proteção individual e pesou-se as matérias-primas a utilizar em balança analítica. De seguida, recorrendo às fichas de preparação que constam no FGP ou tendo em conta a fórmula magistral, efetuou-se a preparação dos medicamentos manipulados e procedeu-se ao preenchimento da ficha de preparação dos mesmos. Na ficha de preparação, deve figurar o nome e contacto do utente, nome do médico prescriptor, o número de lote atribuído pela farmácia ao manipulado (na FM, este tem por base o dia, mês e ano da preparação), composição qualitativa e quantitativa do medicamento, descrição do procedimento realizado, acondicionamento e ensaios de verificação efetuados para garantir a sua qualidade (cor, odor, aspeto, quantidade a dispensar (variação inferior a 5%) e conformidade com a definição da monografia), sendo no final registada a data da preparação e rubricada a ficha pelo farmacêutico que o preparou e pelo seu supervisor.

O aprovisionamento da pomada fez-se em boião de 100g e no caso do medicamento para uso auricular, o acondicionamento foi feito em frasco de vidro âmbar tipo III, de 50 mL, com tampa conta-gotas.

De seguida, elaborou-se o rótulo a colocar nos medicamento manipulados, que deve conter o nome do doente, fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado, prazo de utilização do medicamento, condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), via de administração, posologia, identificação da farmácia e identificação do farmacêutico diretor técnico [42].

Por último, realizou-se o cálculo do PVP, tal como estabelece a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Na FM, o cálculo do preço é realizado através de uma folha de Excel® já formatada, que tem em conta a soma do valor das matérias-primas (VMP), do valor dos materiais de embalagem (VME) e o valor dos honorários da preparação (VH), multiplicados por 1,3, acrescido do IVA (6%):

$$(VMP + VME + VH) \times 1,3 + IVA)$$

Durante o ano de 2022, os honorários de preparação foram calculados com base num fator F de 5,11€. É importante referir que os valores referentes às matérias-primas são determinados pelo valor da aquisição multiplicado por um certo fator, definido consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas. Os valores relativos aos materiais de embalagem são estabelecidos pelo valor de aquisição multiplicado pelo fator 1,2 [43].

A comparticipação dos medicamentos manipulados é de 30% do respetivo preço, e aqueles que são comparticipados constam no anexo do Despacho nº18694/2010, de 18 de novembro. O médico deve prescrever estes medicamentos em receita isolada e só se pode dispensar uma unidade, podendo indicar também a dosagem e quantidade a preparar [17].

No que diz respeito às matérias-primas, estas devem ser adquiridas preferencialmente a fornecedores devidamente autorizados, sempre acompanhadas de um boletim de análises que comprova a qualidade das mesmas, o qual fica arquivado na farmácia. Se a matéria-prima for para venda e não para a preparação de manipulados, o boletim segue com a embalagem no ato da venda [42].

10.2. Reconstituição de preparações extemporâneas

Certos medicamentos possuem substâncias ativas ou excipientes, cuja estabilidade constitui um obstáculo à sua formulação final, pelo que se torna necessário recorrer a preparações extemporâneas, ou seja, preparadas previamente à sua utilização, habitualmente no ato da dispensa. Geralmente, estas preparações apresentam-se sob a forma de grânulos ou pós que se destinam a ser reconstituídos com água purificada ou outro solvente apropriado.

Durante o estágio, tive a oportunidade de preparar e dispensar com alguma regularidade preparações extemporâneas, como por exemplo o Clamoxyl® e o Zithromax®, sendo ambos antibióticos de uso pediátrico. A sua reconstituição, de forma genérica, resume-se a uma primeira agitação do recipiente, para soltar as partículas de pó do fundo do frasco, seguido da adição de água purificada até ao risco indicado no rótulo, com posterior agitação vigorosa do recipiente, com o intuito de garantir a correta homogeneização da suspensão oral.

A estabilidade da preparação após a reconstituição depende do princípio ativo e mesmo de laboratório para laboratório (em alguns casos é necessário a conservação no frigorífico, enquanto outros não). Neste sentido, durante a dispensa, as condições de conservação, embora descritas na embalagem, são reforçadas junto do utente, assim como a necessidade de agitar antes de cada utilização.

11. Contabilidade e Gestão - Conferência de receituário e faturação

As tarefas de contabilidade e gestão são maioritariamente confinadas aos proprietários, outros profissionais, e à direção técnica da farmácia, que compreendem várias vertentes que se interrelacionam, nomeadamente os recursos humanos, a documentação e a gestão financeira.

A conferência de receituário dispensado e respetiva faturação, consiste num processo metódico, pormenorizado e minucioso, de enorme importância no âmbito da gestão económica e subsistência de qualquer farmácia. No caso da FM, a conferência das receitas está maioritariamente confinada à Diretora Técnica, que executava a conferência do receituário com o máximo rigor e atenção antes do seu envio aos organismos responsáveis pela comparticipação, de modo a garantir que a farmácia é reembolsada pelos mesmos.

Neste sentido, aquando da conferência de prescrições, as receitas manuais são verificadas, relativamente ao prescriptor, presença do nome do utente, organismo e número de beneficiário, vinhetas do prescriptor e do local de prescrição, assinatura do médico e data/prazo de validade. Da parte da dispensa farmacêutica são confirmados se os medicamentos correspondem aos prescritos, através da análise do comprovativo de dispensa impresso no verso da receita, a existência da assinatura do utente, do farmacêutico, data de dispensa e carimbo da farmácia. Para as receitas eletrónicas materializadas, são verificados os medicamentos dispensados, a presença da assinatura do médico, do utente e do farmacêutico, bem como a respetiva data de dispensa e carimbo da farmácia.

Na primeira conferência, além das verificações mencionadas, as receitas são colocadas numa gaveta separadas pelos respetivos organismos/planos de comparticipação correspondentes. Após a segunda conferência, as receitas são organizadas por lotes, sendo que, por cada trinta receitas pertencentes ao mesmo

organismo, é fechado um lote e procede-se à impressão do respetivo documento de identificação através do Sifarma 2000, designado de verbete, que também deve ser carimbado e anexado com as receitas a que se refere. No último dia do mês, a faturação é fechada informaticamente e são emitidos os documentos Relação Resumo de Lotes e a Fatura Mensal, iniciando-se a emissão de nova série de lotes.

Relativamente à faturação, no caso das receitas cuja comparticipação é suportada pelo SNS, procede-se ao envio do receituário dispensado ao longo do mês, para o Centro de Conferência de Faturas na Maia, até ao dia 10 do mês seguinte. Relativamente às receitas comparticipadas por outros organismos que não o SNS, as mesmas são enviadas para a ANF, que posteriormente as submete aos organismos associados. Além dos verbetes e respetivas receitas, devem ainda ser enviados os documentos referidos anteriormente.

Caso seja detetada alguma irregularidade, as receitas são devolvidas à farmácia para retificação, submetendo novamente a receita em questão juntamente com o receituário do mês seguinte. Sempre que não for possível retificá-las, a farmácia não recebe o valor corresponde à comparticipação das receitas.

Relativamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, as mesmas são verificadas pelo sistema informático no ato da dispensa, sendo o seu envio feito automaticamente no final de cada mês através do Sifarma 2000, que agrupa todas as prescrições divididas por organismos num único lote.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de acompanhar os processos de conferência de receituário junto da diretora técnica, tendo também participado no fecho e faturação mensal do mês de maio.

12. Cartão saúde das Farmácias Portuguesas

A FM integra a rede Farmácias Portuguesas e, desta forma, possibilita a utilização do Cartão Saúde por parte dos seus utentes. Para a criação do cartão são necessários os dados pessoais dos utentes, e a adesão é gratuita, sendo possível aderir via online na página eletrónica das Farmácias Portuguesas ou presencialmente na farmácia.

Trata-se de um cartão de fidelização das Farmácias Portuguesas, que oferece inúmeras vantagens e benefícios, nomeadamente a acumulação de pontos sempre que o utente realize compras de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM ou serviços

farmacêuticos nas farmácias aderentes (1 € = 1 ponto). Posteriormente, esses pontos podem ser trocados por produtos ou serviços que constem no catálogo Saúde ou rebatidos em vales de dinheiro (2€, 5€, 10€ e 20€), para descontar nas compras da farmácia.

Realço que, durante o período de estágio, efetuei diversas vezes o rebate de pontos por produtos ou vales de desconto e inquiri com alguma frequência os utentes no sentido de perceber se possuíam o cartão e na eventualidade de não possuírem, procedi à criação do mesmo. Deste modo, considero a existência do referido cartão uma mais-valia para as farmácias, uma vez que na impossibilidade de fazer grandes descontos nos seus produtos (devido às margens de lucros apertadas), as farmácias têm aqui uma boa estratégia de fidelização dos utentes.

13. Outras atividades

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de fazer a inscrição em diversas plataformas online de acesso a formações e webinars sobre diversos assuntos da farmácia, nomeadamente produtos multivitamínicos, hipertensão e risco cardiovascular, cessação tabágica, onicomicoses, entre outros. Além disso, presencialmente na farmácia, assisti a algumas apresentações de promoção de produtos por parte das marcas, nas quais os representantes começavam por apresentar o produto, as suas vantagens e benefícios e suas aplicabilidades.

Integrado numa atividade de cariz solidário designada “Vive em Saúde 2022”, que decorreu no complexo desportivo da Covilhã, a FM deu o seu contributo com a realização de algumas atividades. Neste sentido, participei ativamente na organização e planeamento das mesmas, realizei rastreios de avaliação do risco cardiovascular e sensibilizei a população para a importância da colocação dos medicamentos no contentor da VALORMED.

Posteriormente, tive de preparar e realizar duas palestras para serem apresentadas a crianças pertencentes às atividades dos tempos livres (ATL), as quais tinham como temática “Pediculose” e “Higiene Oral”.

14. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária foi uma experiência muito importante no meu percurso acadêmico, não só pela oportunidade que tive de colocar em prática todo o conhecimento adquirido ao longo do curso, como também pela aprendizagem contínua e conseqüente crescimento, não só a nível pessoal e social, mas também em termos profissionais.

No decorrer do estágio, encarei diversos desafios e ultrapassei obstáculos, apercebi-me da diversidade de utentes que podem recorrer à farmácia e da necessidade de mantermos uma postura flexível e direcionada para a procura de novos saberes.

Perante uma população de utentes que é na sua grande maioria envelhecida, foi necessário ter um especial cuidado em cada atendimento, incentivando a adesão à terapêutica. Esta problemática surgia maioritariamente devido às alterações das embalagens dos medicamentos, que levam os utentes a pensar que se trata de um medicamento diferente daquele que costumam tomar, ou por causa da não compreensão das indicações que são dadas pelo médico. Posto isto, torna-se fundamental o papel do farmacêutico na promoção da *compliance* e do uso responsável do medicamento.

Destaco ainda que aprendi a dar importância a todas as tarefas executadas na farmácia, desde as mais simples às mais complexas, uma vez que todas são fundamentais para o bom funcionamento da farmácia e devem ser executadas com o maior rigor.

Assim, encerro este percurso com a certeza do privilégio que foi completar a minha formação com o estágio na FM, tendo beneficiado da orientação e apoio de uma equipa excecional, dinâmica, prestável e permanentemente disponível em todo o processo de integração e iniciação à atividade farmacêutica no contexto da farmácia comunitária.

15. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. Acedido em 11 de julho de 2022.
2. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República n.º 177/2012, Série I de 2012-09-12. Ministério da Saúde. 2012.
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31. Ministério da Saúde. 2007.
4. Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho. Diário da República n.º 145/2014, Série II de 2014-07-30. Ministério da Saúde. 2014.
5. Glintt. CGF | Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>. Acedido em 10 de julho de 2022.
6. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional de Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos., 2009.
7. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde. 2006.
8. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Ministério da Justiça. 1993.
9. OMS - ATC/DDD Index 2022. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acedido em 17 de julho de 2022.
10. Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. Diário da República, n.º 37/2014, Série II de 2014-02-21. 2014.
11. INFARMED, I.P. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro. Projeto Via Verde do Medicamento., 2015.
12. Data logger Wi-Fi testo Saveris 2-T2. Disponível em: https://www.testo.com/pt-PT/data-logger-wi-fi-testo-saveris-2-t2/p/0572-2032?fbclid=IwAR1I6vJ9PMTGFWbQtUOnGzQ4lazN1B5jlc_GSpwLSDiJDwlJjFrO5biqumw. Acedido em 27 de julho de 2022.
13. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos., 1998.
14. INFARMED, I.P. Farmacovigilância. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia. Acedido em 29 de julho de 2022.
15. INFARMED, I.P. Circular Informativa N.º 034/CD, de 5 de fevereiro. Implementação da nova legislação europeia de farmacovigilância., 2012.
16. VALORMED-Quem somos. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>. Acedido em 28 de julho de 2022.

17. INFARMED I.P. *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.*, 2019.
18. *Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro. Diário da República n.º 39/2016, 1º Suplemento, Série II de 2016-02-25. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. 2016.*
19. *Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Ministério da Saúde. 2015. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/224/2015/p/cons/20210614/pt/html>.*
20. INFARMED I.P. *Deliberação n.º 70/CD/2012. 2012. Disponível em: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/5224/1/UPS-QTo3885.pdf>.*
21. Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos. *MVO Portugal - Dispositivos de segurança. Disponível em: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>. Acedido em 22 de agosto de 2022.*
22. *Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho. Diário da República n.º 125/2015, Série I de 2015-06-30. Ministério da Saúde. 2015.*
23. INFARMED I.P. *Regimes excecionais de participação. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>. Acedido em 22 de agosto de 2022.*
24. *Portaria n.º 287/2016, de 10 de novembro. Diário da República n.º 216/2016, Série I de 2016-11-10. Trabalho, Solidariedade e Segurança Social e Saúde. 2016.*
25. INFARMED I.P. *Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Concerta. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido em 23 de agosto de 2022.*
26. INFARMED I.P. *Infomed. Resumo das Características do medicamento: Buprenorfina Aurovitas. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido em 23 de agosto de 2022.*
27. Ordem dos Farmacêuticos. *Operação luz verde. Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias e ao domicílio.*, 2020.
28. *Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. Diário da República n.º 154/2007, Série II de 2007-08-10. Ministério da Saúde. 2007.*
29. INFARMED I.P. *Deliberação n.º 24/CD/2014. Ministério da Saúde. 2014.*
30. *Regulamento (CE) N.º1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009.*, 2009.
31. *Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República n.º 219/2008, Série I de 2008-11-11. Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas. 2008.*
32. *Leites Infantis & de Crescimento | Clube Bebê Nestlé. Disponível em: <https://www.nestlebebe.pt/produtos/leites-infantis-e-de-crescimento>. Acedido em 5 de setembro de 2022.*
33. *Regulamento (UE) N.º 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de junho de 2013.*, 2013.
34. *Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. 2003.*

35. INFARMED. *Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos.*
36. *Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. 2008.*
37. Pinhão CPR. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. *Leishmaniose canina-Estudo de 158 casos da região de Lisboa. 2009.*
38. *Jornal Oficial da União Europeia. Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018., 2018.*
39. *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17. Ministério da Saúde. 2009.*
40. Dispositivos médicos na farmácia - INFARMED, I.P. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia. Acedido em 6 de setembro de 2022.
41. UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso. Disponível em: <https://www.uah.pt/>. Acedido em 7 de setembro de 2022.
42. *Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. Ministério da Saúde. 2004.*
43. *Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01. Ministérios da Economia e da Saúde. 2004.*

Anexos

Anexo I – Apresentações e publicação dos resultados preliminares do trabalho de investigação.

Apresentação em poster

Madalena Santos, Susana Ferreira (30 de setembro e 1 de outubro, 2021). Resveratrol as a resistance modulator in *Staphylococcus aureus*. XVI Simpósio Anual do CICS-UBI, Covilhã, Portugal 2021.



Madalena Santos, Raquel Santos, Susana Ferreira (15-30 de junho, 2022). Resveratrol, a novel inhibitor of the NorA efflux pump and resistance modulator in *Staphylococcus aureus*. 2nd International Electronic Conference on Antibiotics (ECA 2022).



Certificate for Accepted Submission

This certificate is given to

Madalena Santos

for making an Accepted Submission to

The 2nd International Electronic Conference on Antibiotics

15-30 June 2022, online

eca2022.sciforum.net




Pablo Velázquez
Conference Manager

Apresentação em comunicação oral

Madalena Santos, Susana Ferreira (17 de setembro, 2021). Resveratrol como modificador de resistência em *Staphylococcus aureus*. CICS-UBI, Covilhã, Portugal 2021.



CERTIFICADO

Certifica-se que

Madalena Neves Santos

participou na atividade "O meu trabalho... 1 Slide", no âmbito do Dia Internacional do Microrganismo organizado pelo Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior que decorreu no dia 17 de setembro de 2021.

A Comissão Organizadora

Handwritten signatures of the organizing committee members: Susana Ferreira, João Rebelo, Cláudia Luís, and Carlos Castro.



Madalena Santos, Raquel Santos, Susana Ferreira (20 e 21 de julho, 2022). Resveratrol as a resistance modulator in *Staphylococcus aureus*, by inhibiting the NorA efflux pump. XVII Simpósio Internacional do CICS-UBI, Covilhã, Portugal 2022.



CERTIFICATE

I herewith certify that Madalena Neves Santos has participated as speaker in the XVII International CICS-UBI Symposium, which was held the 20th and 21st July 2022.



Lista de publicações

Santos, M.; Santos, R.; Ferreira, S. Resveratrol, A Novel Inhibitor of the NorA Efflux Pump and Resistance Modulator in *Staphylococcus aureus*. *Med. Sci. Forum* 2022, 12, 16. <https://doi.org/10.3390/eca2022-12718>



an Open Access Journal by MDPI

CERTIFICATE OF PUBLICATION

Certificate of publication for the article titled:

Resveratrol, A Novel Inhibitor of the NorA Efflux Pump and Resistance Modulator in
Staphylococcus aureus

Authored by:

Madalena Santos; Raquel Santos; Susana Ferreira

Published in:

Med. Sci. Forum 2022, Volume 12, Issue 1, 16



Basel, September 2022

Anexo II - Impresso para requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda, S.A).

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico (Nome legível) _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data __/__/__	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS) _____ <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		
Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	Quadro B	

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ ^(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado __/__/__ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

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

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--

Anexo III - Impresso de requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos:
"Anexo X" (Modelo nº1509).

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15.93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

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

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

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

Anexo IV - Bolsas de nutrição parentérica disponíveis para prescrição no CHUCB.

Nome comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte calórico
Nutriflex® Omega Peri	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 Kcal
Smofkabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal
Olimel N12E	AA. 12 g/L N + Glucose 73.3 g/L + Lip 35 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo	1000 mL	Central	950 Kcal
Olimel N12E	AA. 12 g/L N + Glucose 73.3 g/L + Lip 35 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo	1500 mL	Central	1420 Kcal