



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Efeito do extrato de *Paullinia cupana* na
farmacocinética da fenitoína em ratos *Wistar*
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Eunice Sofia Faria dos Santos Alves

Relatório para a obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor Gilberto Alves

Coorientador: Professor Doutor Márcio Rodrigues

Covilhã, setembro de 2019

Agradecimentos

Começo por agradecer ao Professor Doutor Gilberto Alves, por ter aceite ser meu orientador e por, desde o início e ao longo de todo o desenvolvimento da dissertação, se mostrar totalmente disponível. Obrigada pela partilha dos seus conhecimentos, pela motivação que transmitiu, mesmo quando o trabalho não estava a correr da melhor forma possível e, principalmente, por me fazer aperceber do meu gosto especial por farmacocinética.

Agradeço ao Professor Doutor Márcio Rodrigues, meu coorientador, por todas as horas despendidas no desenvolvimento do trabalho laboratorial, pela constante disponibilidade em ajudar e por todo o apoio. Sem dúvida que sem a sua ajuda, este trabalho não teria sido possível.

Obrigada à Sara Meirinho pela sua companhia no laboratório, que tornou as tardes de trabalho muito mais agradáveis, e pela sua constante disponibilidade em ajudar ao longo do trabalho.

Obrigada às restantes colegas de laboratório que tornaram esta temporada ainda melhor.

Obrigada a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira e da Farmácia Líbia, por me terem acolhido tão calorosamente, mostrarem como funciona o mundo do trabalho e tornarem os estágios curriculares em experiências tão boas e enriquecedoras.

Obrigada às amigas da Covilhã (Catarina, Dianuxa, Mariana e Margarida) por todo o incentivo, pelo vosso companheirismo e pela vossa amizade. Estes 5 anos de Universidade sem vocês não fariam sentido.

Obrigada também às amigas de Leiria (CC, Dudu, Mariana e Joana) pela vossa amizade de longa data e por sempre me terem apoiado e dado força.

Obrigada às minhas manitas pela vossa paciência, pelo vosso apoio incondicional, pela vossa frontalidade que ajuda tanto a crescer e por estarem sempre presentes.

Por fim, um grande obrigada aos meus pais que sempre investiram na minha formação, que sempre apoiaram as minhas decisões e que têm acompanhado todas as etapas necessárias para aqui chegar.

Resumo

A presente dissertação de mestrado é composta por três capítulos. No capítulo I descreve-se o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, intitulado de “Efeito do extrato de *Paullinia cupana* na farmacocinética da fenitoína em ratos *Wistar*”. A *P. cupana* tem revelado efeitos na termogénese e perda de peso, podendo ser útil para indivíduos com excesso de peso. Indivíduos com epilepsia têm sido associados a um risco elevado para desenvolverem excesso de peso e obesidade. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo averiguar o potencial de interação entre o extrato de *P. cupana* e a fenitoína, um fármaco antiepilético. Para tal, foi realizado um estudo de coadministração (administração de dose única de extrato e de fármaco a ratos, por via oral) e um estudo de pré-tratamento (administração de extrato durante 14 dias e de fenitoína no 15º dia). Após colheita de múltiplas amostras de sangue, ao longo de 36 horas, e seu devido processamento, determinou-se a concentração plasmática da fenitoína e do seu metabolito principal, sendo que os dados obtidos foram submetidos a análise farmacocinética. Em ambos os estudos, verificou-se um atraso estatisticamente significativo no tempo necessário para se atingir a concentração máxima, tanto para a fenitoína como para o metabolito, e ainda uma menor extensão de exposição sistémica, no grupo de ratos tratados com extrato. No estudo de pré-tratamento observou-se ainda uma perda de massa corporal nos ratos. Desta forma, o uso de um produto à base de plantas, que contenha na sua composição extrato de *P. cupana*, concomitantemente com fenitoína poderá comprometer a sua eficácia terapêutica.

O capítulo II refere-se à experiência de estágio curricular em farmácia comunitária com duração de três meses, que decorreu na Farmácia Líbia, em Lisboa. Este estágio permitiu uma aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e uma melhor perceção das diversas atividades do farmacêutico na farmácia comunitária.

Por último, no capítulo III, são descritas as experiências relativas ao estágio curricular de dois meses em farmácia hospitalar, que teve lugar no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã. Este estágio permitiu-me contactar com as atividades dos diversos setores existentes nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

Palavras-Chave

Fenitoína; *Paullinia cupana*; Interação; Rato; Farmácia comunitária; Farmácia hospitalar

Abstract

The present master thesis consists of three different chapters. The chapter I describes the scientific investigation work developed at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior, entitled “The effect of *Paullinia cupana* extract on the pharmacokinetics of phenytoin in Wistar rats”. *P. cupana* has been related to thermogenic effects associated with weight loss, being useful for obesity treatments. Patients with epilepsy have a higher risk of developing overweight and obesity. Thus, the present study aimed to investigate a potential pharmacokinetic-based interaction between *P. cupana* extract and phenytoin, an antiepileptic drug. It was developed a coadministration study (rats were administrated with a single oral dose of *P. cupana* extract followed by a single oral dose of phenytoin) and a pre-treatment study (rats were pre-treated orally with *P. cupana* extract for 14 consecutive days and phenytoin was administrated at the 15th day). After the collection of multiple blood samples, for 36 hours, and processed, plasma concentration of phenytoin and its main metabolite were determined, and the obtained data were submitted to a pharmacokinetic analysis. In both studies, it was found a statistically significant delay in the time to reach the peak plasma concentration of phenytoin and its metabolite and a lower extent of systemic exposure, in the rats treated with the extract. In the pre-treatment study it was also observed a weight loss in the rats treated with the extract. Therefore, the use of an herbal medicinal product containing *P. cupana* seed extract while taking simultaneously phenytoin may compromise the therapeutic efficacy of the drug.

Chapter II summarizes the experience of the internship in community pharmacy at Farmácia Líbia, in Lisbon, that had a period-time of three months. This internship allowed a practical application of the knowledge acquired during the pharmaceutical sciences master and a better perception of the various activities of a community pharmacist.

Lastly, in the chapter III, the experiences related to the two-month hospital pharmacy internship are described. This had place in the University Hospital Centre of Cova da Beira, in Covilhã. This internship allowed me to experience the activities of the several sectors present in the Hospital Pharmaceutical Services.

Keywords

Phenytoin; *Paullinia cupana*; Interaction; Rat; Community pharmacy; Hospital pharmacy

Índice

Capítulo I. Efeito do extrato de <i>Paullinia cupana</i> na farmacocinética da fenitoína em ratos <i>Wistar</i>	1
1. Introdução	1
1.1 Epilepsia	1
1.2 Fenitoína	4
1.2.1 Caracterização química	4
1.2.2 Propriedades farmacodinâmicas	5
1.2.3 Propriedades farmacocinéticas	5
1.2.4 Uso terapêutico da fenitoína	7
1.2.5 Toxicidade	8
1.3 <i>Paullinia cupana</i>	8
1.3.1 Origem e caracterização	8
1.3.2 Composição fitoquímica	9
1.3.3 Propriedades farmacológicas	10
1.3.4 Epilepsia, obesidade e <i>P. cupana</i>	12
2. Objetivos	13
3. Materiais e métodos	14
3.1 Extrato, fármaco e materiais	14
3.2 Ratos	14
3.3 Preparação do extrato de <i>P. cupana</i> e solução de fenitoína	14
3.4 Estudos farmacocinéticos	16
3.5 Análise cromatográfica	18
3.6 Análise farmacocinética	19
3.7 Estudo de pré-tratamento e efeito na massa corporal dos ratos	20
3.8 Análise estatística	20
4. Resultados	21
4.1 Efeitos na farmacocinética da fenitoína após coadministração com <i>P. cupana</i>	21
4.2 Efeitos na farmacocinética da fenitoína após pré-tratamento (durante 14 dias) com <i>P. cupana</i>	23
4.3 Efeitos do pré-tratamento (durante 14 dias) com <i>P. cupana</i> na massa corporal dos ratos	26
5. Discussão	27
6. Conclusão	30
7. Bibliografia	32
Capítulo II. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	39
1. Introdução	39
2. Caracterização e organização da Farmácia	39
2.1 Instalações gerais	40

2.1.1 Sala de atendimento ao público	41
2.1.2 Gabinete de atendimento personalizado	42
2.1.3 Área de receção de encomendas e armazenamento	42
2.1.4 Gabinete da direção técnica	43
2.1.5 Armazém	43
2.1.6 Laboratório	43
2.2 Recursos humanos	44
2.3 Equipamentos e sistema informático	44
3. Informação e documentação científica	45
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	46
5. Aprovisionamento e armazenamento	47
5.1 Fornecedores e gestão de existências dos produtos	47
5.2 Via verde do medicamento	48
5.3 Receção de encomendas	49
5.4 Marcação de preços	50
5.5 Devoluções	50
5.6 Armazenamento	51
5.7 Prazos de validade	51
6. Interação farmacêutico-utente-medicamento	52
6.1 Farmacovigilância	53
6.2 VALORMED	53
7. Dispensa de medicamentos	54
7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica	54
7.1.1 Receita manual	55
7.1.2 Receita eletrónica materializada	56
7.1.3 Receita eletrónica desmaterializada	57
7.2 Vendas suspensas	57
7.3 Comparticipações e complementaridades	58
7.4 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	59
7.5 Medicamentos genéricos	59
7.6 Medicamentos não sujeitos a receita médica	60
8. Automedicação	60
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	61
9.1 Medicamentos homeopáticos	62
9.2 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	62
9.3 Produtos dietéticos para alimentação especial	63
9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	63
9.5 Medicamentos de uso veterinário	64
9.6 Dispositivos médicos	65
10. Outros cuidados de saúde	65

10.1	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	65
10.2	Administração de vacinas	67
10.3	Realização de testes de gravidez	67
11.	Preparação de medicamentos	68
11.1	Matérias-primas e material	68
11.2	Manipulação	69
11.3	Cálculo de preços.....	70
11.4	Preparações extemporâneas.....	70
12.	Contabilidade e gestão.....	71
12.1	Processamento de receituário e faturação	71
13.	Conclusão.....	72
14.	Bibliografia	73
Capítulo III. Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar		77
1.	Introdução	77
2.	Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	77
2.1	Seleção dos medicamentos.....	78
2.2	Sistemas e critérios de aquisição	78
2.3	Receção e conferência de produtos adquiridos.....	79
2.4	Armazenamento	80
2.5	Rotulagem	81
2.6	Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validades.....	82
3.	Distribuição	83
3.1	Distribuição clássica	83
3.2	Reposição por <i>stocks</i> nivelados	83
3.2.1	Por carregamento e troca de carros	83
3.2.2	Por distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis™</i>	84
3.3	Distribuição individual diária em dose unitária.....	85
3.3.1	Prescrição, validação, preparação e distribuição	85
3.3.2	Prescrições alteradas, pedidos urgentes e transferências	87
3.4	Distribuição a doentes em ambulatório	89
3.5	Medicamentos sujeitos a controlo especial	92
3.5.1	Circuito de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas ..	92
3.5.2	Circuito de medicamentos hemoderivados	94
4.	Gestão de risco do medicamento	95
5.	Produção e controlo.....	96
5.1	Reconstituição de fármacos citotóxicos	97
5.2	Preparação de nutrição parentérica.....	100
5.3	Controlo microbiológico	101
5.4	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	102
5.5	Reembalagem.....	104

6. Informação e atividades de Farmácia Clínica	106
6.1 Informação sobre medicamentos	106
7. Farmacovigilância	107
8. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos	108
9. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica.....	109
10. Acompanhamento da visita médica.....	110
11. Conclusão.....	110
12. Bibliografia.....	112
ANEXOS	115
Anexo I.....	115
Anexo II	116
Anexo III	117
Anexo IV	118
Anexo V.....	119

Lista de Figuras

Figura 1: Classificação dos tipos de crises epiléticas, segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE).....	2
Figura 2: Estrutura química da fenitoína	4
Figura 3: Representação esquemática da cinética não-linear da fenitoína.....	6
Figura 4: Frutos de guaraná (<i>Paullinia cupana</i>).....	9
Figura 5: Metilxantinas (cafeína, teobromina e teofilina) presentes nas sementes de <i>Paullinia cupana</i>	10
Figura 6: Esquema dos procedimentos experimentais (estudo de coadministração e de pré-tratamento) realizados nos ratos em estudo.	17
Figura 7: Perfis médios de concentração plasmática-tempo da fenitoína (PHT) (A) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)] (B), obtidos durante um período de 36 horas, após coadministração, por vial oral, de dose única de PHT (100 mg/kg, <i>p.o.</i>) e extrato de <i>P. cupana</i> (821 mg/kg, <i>p.o.</i>) (grupo experimental) ou o seu respetivo veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controlo)	21
Figura 8: Perfis médios de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) (A) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)] (B), obtidos durante um período de 36 horas, após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com extrato de <i>P. cupana</i> (821 mg/kg, <i>p.o.</i>) (grupo experimental) ou o seu veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controlo), seguida de administração única de PHT (100 mg/kg, <i>p.o.</i>) no 15º dia.....	24
Figura 9: Efeito do extrato de <i>P. cupana</i> na massa corporal de ratos, após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com <i>P. cupana</i> (821 mg/kg/dia) ou veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (<i>n</i> = 6).....	26
Figura 10: Sinalética representativa dos medicamentos potencialmente perigosos.	96
Figura 11: Sinalética representativa dos medicamentos com embalagens idênticas.	96

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fármacos antiepiléticos e o seu respetivo efeito na massa corporal3

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos estimados por análise não-compartimental dos perfis de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)], obtidos após coadministração, por via oral, de dose única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) e *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou respetivo veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica 0,5%) (grupo controlo) 22

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos estimados por análise não-compartimental dos perfis de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)], obtidos após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou o seu veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica 0,5%) (grupo controlo), seguida de administração única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*), no 15º dia 25

Tabela 4: Valores de referência para a pressão arterial, em mmHg. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. HTA - Hipertensão arterial. 66

Tabela 5: Registo das bolsas de nutrição parentérica preparadas nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira durante o meu período de estágio no setor de farmacotecnia.101

Lista de acrónimos e siglas

AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistentes Operacionais
AUC	Área sobre a curva concentração-tempo
AUC_{0-inf}	AUC desde o tempo zero até infinito
AUC_{0-t}	AUC do tempo zero até à última concentração quantificável
AUC₀₋₁₂	AUC desde o tempo zero até às 12 horas
AUC₀₋₂₄	AUC desde o tempo zero até às 24 horas
AUC₀₋₃₆	AUC desde o tempo zero até às 36 horas
AUC_{extrap}	AUC extrapolada de t_{last} até infinito
AUE	Autorização de Utilização Excecional
CA	Conselho de Administração
CBZ	Carbamazepina
CFLH	Câmara de fluxo de ar laminar horizontal
CFLV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
C_{last}	Última concentração quantificável
C_{max}	Concentração máxima
CMC	Carboximetilcelulose
CYP	Citocromo P450
DAD	<i>Diode-array detector</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DHE	Dose Humana Equivalente
DM	Dispositivos Médicos
DT	Diretora Técnica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FL	Farmácia Líbia
GC	Grupo Controlo

GE	Grupo Experimental
GFT	Guia Farmacoterapêutico
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
HPPH	5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína
ILAE	Liga Internacional Contra a Epilepsia
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
k_{el}	Constante de eliminação aparente
LASA	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
LOQ	Limite de quantificação
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MM	Medicamentos Manipulados
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MRT	Tempo médio de residência
MSAR	Máquina semiautomática de reembalagem
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
NP	Nutrição Parentérica
p.o.	<i>Per os</i>
PE	Ponto de Encomenda
PHT	Fenitoína
PI	Padrão Interno
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SC	Serviços Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
t_{1/2el}	Tempo de semivida de eliminação aparente
t_{last}	Tempo para atingir a última concentração quantificável
t_{max}	Tempo para atingir a concentração máxima
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
VVM	Via Verde do Medicamento

Capítulo I. Efeito do extrato de *Paullinia cupana* na farmacocinética da fenitoína em ratos *Wistar*

1. Introdução

1.1 Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e afeta indivíduos de todas as idades, etnias e classes sociais. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas sofram de epilepsia e que a grande maioria se encontre em países em vias de desenvolvimento, onde nem sempre existe acesso aos tratamentos e serviços médicos necessários [1,2].

A epilepsia é uma doença caracterizada por uma predisposição para desenvolver crises epiléticas [1]. Por sua vez, e segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), uma crise epilética é definida como a presença de sinais e/ou sintomas transitórios, resultantes de uma atividade neuronal excessiva e síncrona no cérebro [3,4]. É preciso ter em conta que, apesar de alguns tipos de epilepsia serem caracterizados pela presença de convulsões, nem todas as convulsões se devem a quadros de epilepsia [5]. O diagnóstico desta doença é feito a nível clínico, perante uma das seguintes condições [1,3]:

- Pelo menos duas crises epiléticas espontâneas ou reflexas, ocorrendo com um intervalo superior a 24 horas entre si;
- Uma crise epilética espontânea ou reflexa e uma probabilidade superior a 60% de nova crise similar ao risco geral de recorrência após duas crises espontâneas, nos próximos 10 anos;
- Identificação de uma síndrome epilética;

A epilepsia deve ser classificada de acordo com o tipo de crise epilética, tipo de epilepsia e, quando possível, etiologia e síndrome epilética [1]. As crises epiléticas categorizam-se tendo em conta o seu início e as manifestações a si associadas, classificando-se em crises focais (quando surgem confinadas a um hemisfério), generalizadas (quando envolvem os dois hemisférios cerebrais, podendo ser de forma assimétrica) e desconhecidas (quando não existe informação suficiente para a sua classificação) [1,3,4].

Na figura 1, encontra-se representada a classificação dos diferentes tipos de crises epiléticas segundo a ILAE. Em termos de tipos de epilepsia, existe a distinção entre epilepsia focal, generalizada, ambas em conjunto e ainda desconhecida [1,3]. É importante ter a noção da diferença entre uma síndrome epilética e epilepsia. Considera-se estar perante uma síndrome quando surgem diversas manifestações que tendem a ocorrer em conjunto [3].

Crises Epiléticas										
Início Focal	Início Generalizado	Início Desconhecido								
<table border="1"> <tr> <td>Sem perturbação da consciência</td> <td>Com perturbação da consciência</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <u>Início motor:</u> (Automatismos; Atónica; Clónica; Espasmos epiléticos; Hipercinética; Mioclónica; Tónica) </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <u>Início não motor:</u> (Autonómica; Paragem de atividade; Cognitiva; Emocionais; Sensoriais) </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Focal para tónico-clónica bilateral</td> </tr> </table>	Sem perturbação da consciência	Com perturbação da consciência	<u>Início motor:</u> (Automatismos; Atónica; Clónica; Espasmos epiléticos; Hipercinética; Mioclónica; Tónica)		<u>Início não motor:</u> (Autonómica; Paragem de atividade; Cognitiva; Emocionais; Sensoriais)		Focal para tónico-clónica bilateral		<u>Motor:</u> (Tónico-clónica; Clónica; Tónica; Mioclónica; Mioclónica-tónica-clónica; Atónica; Espasmos epiléticos) <u>Não motor (Ausência):</u> (Típica; Atípica; Mioclónica; Mioclonia palpebral)	<u>Motor:</u> (Tónico-clónica; Espasmos epiléticos) <u>Não motor (Ausência):</u> (Paragem de atividade)
Sem perturbação da consciência	Com perturbação da consciência									
<u>Início motor:</u> (Automatismos; Atónica; Clónica; Espasmos epiléticos; Hipercinética; Mioclónica; Tónica)										
<u>Início não motor:</u> (Autonómica; Paragem de atividade; Cognitiva; Emocionais; Sensoriais)										
Focal para tónico-clónica bilateral										
		Não Classificável								

Figura 1: Classificação dos tipos de crises epiléticas, segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) [1,4].

A principal estratégia de tratamento da epilepsia disponível atualmente é a terapia farmacológica, nomeadamente através do uso de fármacos antiepiléticos, quer em monoterapia ou de forma combinada. Estes fármacos suprimem as crises epiléticas, não tratando propriamente a doença. Alguns dos antiepiléticos mais comumente utilizados são a carbamazepina, a etossuximida, a fenitoína (PHT), o valproato, a lamotrigina, entre outros. Apesar de atualmente existirem novos fármacos antiepiléticos (2ª e 3ª geração), não significa que estes sejam mais eficazes que os de 1ª geração. Porém, os novos fármacos poderão ser vantajosos em termos de apresentarem menor potencial para interações farmacológicas e possuírem melhor tolerabilidade [1].

Para doentes com epilepsia farmacorresistente, ou seja, que continuam a apresentar crises epiléticas mesmo após terapia farmacológica apropriada, considera-se a cirurgia (consiste na ressecção, desconexão ou destruição do tecido epilético). Para além da cirurgia, existem ainda outras terapias não-farmacológicas disponíveis, nomeadamente, a estimulação do nervo vago, a estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo, a estimulação cortical responsiva, a dieta cetogénica, entre outras [1].

Frequentemente, verifica-se uma diminuição da qualidade de vida em doentes com epilepsia devido à possível presença de comorbilidades, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e acidentes vasculares cerebrais. Para além disso, esta doença tem sido muito associada a um maior risco de desenvolvimento de quadros de excesso de peso e inclusive

obesidade, tendo tal sido sugerido já por diversos estudos [6-8]. Atualmente, a obesidade é um dos principais problemas de saúde presente nos países desenvolvidos, começando já a ser identificada também nos países em desenvolvimento [9].

Diversas têm sido as razões exploradas para explicar esta associação entre a epilepsia e o risco aumentado para desenvolver excesso de peso/obesidade [9]. Em primeiro lugar, é preciso ter em conta que o peso de um indivíduo é determinado pela relação entre o consumo de energia, metabolismo e gasto energético [7]. É no cérebro que a regulação do consumo energético ocorre, através da interação de diversas regiões e assim, a epilepsia poderá levar a um aumento do peso ao interferir com o sistema nervoso central (SNC). Uma disfunção a nível cerebral poderá afetar o controlo neuroendócrino do consumo e gasto energético, podendo levar a um aumento de apetite e, conseqüentemente, da massa corporal [7,9].

A epilepsia, por si só, pode não causar aumento ou perda de massa corporal, mas a presença de outros fatores, como os fármacos antiepiléticos utilizados e o estilo de vida adotado, poderão influenciar as alterações de massa corporal nos indivíduos com epilepsia [10].

Os fármacos antiepiléticos, independentemente da sua geração, poderão afetar a massa corporal dos indivíduos, podendo estar associados a uma perda ou aumento de massa ou até terem um efeito neutro. Na tabela 1 são apresentados alguns exemplos de fármacos antiepiléticos e o seu respetivo efeito na massa corporal. É de salientar que a PHT não tem sido associada a alterações de massa corporal, demonstrando ser neutra [10,11]. Estudos associaram ainda o aumento de peso à politerapia com fármacos antiepiléticos [8].

Tabela 1: Fármacos antiepiléticos e o seu respetivo efeito na massa corporal [10].

	Promotores (aumento de peso)	Não-promotores (neutros)	Perda de peso
Fármacos	Carbamazepina	Lamotrigina	Felbamato
	Gabapentina	Levetiracetam	Topiramato
	Pregabalina	Fenitoína	Zonisamida
	Valproato		
	Vigabatrina		

Por fim, alguns estudos realizados têm demonstrado que indivíduos com epilepsia tendem a ser menos ativos e praticar menos exercício físico, em comparação com a população geral [7,10,12]. Acabam assim por apresentar um valor de índice de massa corporal mais elevado, menor resistência física e uma maior probabilidade de sofrerem excesso de peso e obesidade. Poderá ainda afetar a autoestima e elevar os níveis de ansiedade e depressão dos indivíduos. Suporta-se assim a ideia de que o estilo de vida adotado pelo indivíduo tem influência no seu peso [10].

O estigma associado à epilepsia poderá levar a uma limitação da participação na prática de exercício físico por parte de indivíduos que sofrem esta doença [12]. Por vezes, continua-se a

desencorajar esta prática devido ao medo de ocorrerem danos ou até pela possibilidade de surgirem crises epilépticas induzidas pelo exercício [9,12].

1.2 Fenitoína

Em 1908, a PHT foi sintetizada pela primeira vez, na Alemanha, como um derivado de barbitúrico [13,14]. Contudo, só por volta de 1930 é que as suas aplicações médicas começaram a ser exploradas, tendo sido introduzida na prática clínica como um anticonvulsivante [13,15]. Mais tarde, veio a ser introduzida também como antiarrítmico [16] apesar de atualmente não ser uma utilização muito comum.

Este fármaco foi considerado vantajoso em relação aos barbitúricos pois, ao contrário destes, a PHT demonstrou ser eficaz para a epilepsia sem que causasse sedação [14]. A sua utilização como anticonvulsivante não-sedativo foi uma das primeiras abordagens de descoberta racional de fármacos [13].

Ao longo das últimas décadas, têm sido introduzidos no mercado novos fármacos destinados à epilepsia, tendo o uso da PHT decaído ligeiramente. Porém, continua a ser um fármaco bastante utilizado na prática clínica [17].

1.2.1 Caracterização química

A PHT ($C_{15}H_{12}N_2O_2$), um derivado da hidantoína, é denominada de 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* - IUPAC, possui um peso molecular de 252,273 g/mol e apresenta-se como um pó branco inodoro e com um sabor amargo [13,18].

Como se pode observar pela figura 2, onde se encontra representada a estrutura química da PHT, esta apresenta 2 anéis fenil na posição C5 da molécula hidantoína. Estes anéis parecem estar associados à atividade da PHT como anticonvulsivante não-sedativo. Se estivessem presentes outros substituintes em C5 que não os grupos fenil, como por exemplo grupos alquil, as propriedades sedativas estariam aumentadas, o que se verifica no caso dos barbitúricos clássicos [13].

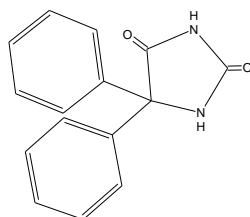


Figura 2: Estrutura química da fenitoína [18].

A PHT é um ácido fraco com um pKa de cerca de 8,33 [18,19]. Possui uma fraca solubilidade aquosa, mas dissolve-se bem em meio alcalino [19,20]. Por sua vez, a PHT sódica (sal sódico da PHT) é muito mais solúvel em água, mas no meio ácido do estômago altera-se rapidamente para a PHT livre, precipitando [19].

1.2.2 Propriedades farmacodinâmicas

O principal mecanismo de ação da PHT envolve os canais de sódio presentes nas membranas celulares neuronais, onde o fármaco se liga ao seu local ativo, prolongando desta forma o estado inativado. Ao bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem, a PHT reduz a elevada frequência do surgimento de potenciais de ação (*firing*) que ocorre durante as crises epiléticas, evitando a atividade neuronal excessiva (atividade epileptiforme), enquanto permite que ocorram potenciais de ação normais (atividade fisiológica) [14,15,21-23]. Contudo, é de ter em conta que, a níveis acima dos terapêuticos, a PHT poderá afetar a função de neurónios saudáveis [14].

1.2.3 Propriedades farmacocinéticas

A velocidade de absorção da PHT é variável consoante a formulação, surgindo os picos máximos de concentração sérica entre as 4-12 horas após administração [14,16]. Como já referido anteriormente, a PHT é um ácido fraco que tem tendência a precipitar quando em contacto com o ácido gástrico. Desta forma, a extensão de precipitação do fármaco no estômago, independentemente se a PHT administrada se encontra na sua forma ácida ou de sal sódico, é o principal fator determinante da velocidade e extensão da absorção intestinal que é lenta, variável e, por vezes, incompleta [20,24]. Normalmente, é um fármaco que possui uma boa biodisponibilidade (cerca de 90%) mas, na presença de antiácidos e sulfato de cálcio, a sua absorção é retardada e a biodisponibilidade reduzida [14,15].

A PHT é um fármaco que apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente de 90%), principalmente à albumina, sendo que apenas o fármaco na forma livre é farmacologicamente ativo. A proporção de fármaco ligado às proteínas pode ser reduzida no caso de ocorrerem interações medicamentosas (presença de outros fármacos com elevada ligação proteica) e ainda em certas condições como hipoalbuminémia, urémia, insuficiência renal e na gravidez [14,15,20].

É um fármaco com a capacidade de se difundir livremente para todos os tecidos do organismo, principalmente para o SNC. A sua distribuição ocorre rapidamente levando a que, após administração intravenosa, os níveis de concentração máxima sejam atingidos no cérebro ao fim de 15 minutos. Ao atingir os tecidos, há uma forte ligação a estes, possuindo um elevado volume de distribuição (o volume de distribuição aparente varia entre 0,5 - 0,8 L/kg nos adultos e 1,2 L/kg nas crianças) [14].

Em termos de metabolização, esta ocorre a nível hepático por enzimas microsossomais hepáticas, nomeadamente pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP) como a CYP 2C9 (maioritariamente) e CYP 2C19 (em menor extensão), formando-se metabolitos inativos [14,15,20], sendo o seu principal metabolito a 5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH) [25]. De seguida, sofre ciclo enterohepático e é excretada na urina, principalmente sob a forma do metabolito hidroxilado (devido à hidroxilação metabólica extensa [14]), na forma livre ou conjugada [20]. A semivida plasmática média da PHT é de aproximadamente 22 horas em “*steady-state*” mas este valor é variável e dependente da dose [20]. Após doses excessivas de fármaco, a semivida do fármaco poderá ser de vários dias [14].

A PHT é um fármaco que possui uma farmacocinética bastante complexa e variável [17]. Devido ao facto da sua via metabólica oxidativa ser saturável (existe saturação do sistema enzimático responsável pelo seu metabolismo), a PHT possui uma cinética não-linear, de *Michaelis-Menten* (ver figura 3) [15,17,20]. Desta forma, no seu intervalo de doses terapêuticas, para as doses mais baixas, à medida que se aumenta a dose, há um aumento aproximadamente proporcional da concentração sérica. Contudo, para doses mais elevadas, ocorre um aumento desproporcional dos níveis plasmáticos de PHT [15,17,19]. A dose necessária para se atingir uma concentração dentro do intervalo terapêutico poderá ser muito próxima da necessária para que ocorra toxicidade, havendo maior risco de efeitos adversos [24]. A eliminação do fármaco pode passar de uma cinética de primeira ordem para uma cinética de ordem zero, resultando numa velocidade constante de metabolismo e excreção, mesmo existindo elevadas concentrações de fármaco no organismo [20].

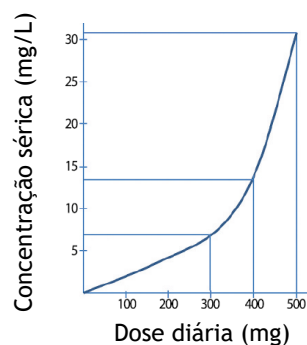


Figura 3: Representação esquemática da cinética não-linear da fenitoína [15].

A complexidade da farmacocinética da PHT está ainda associada ao facto das isoenzimas do CYP responsáveis pelo seu metabolismo apresentarem polimorfismo genético, o que leva a uma maior variabilidade interindividual na capacidade de metabolização do fármaco [14,17,20]. O polimorfismo genético associado a este fármaco influencia a sua *clearance* metabólica e, conseqüentemente, a relação entre a dose diária prescrita e a concentração sérica em “*steady-state*”. Os indivíduos com menor capacidade genética para metabolizar a PHT, terão níveis séricos de fármaco mais elevados e terão um maior risco de desenvolver

reações adversas [17]. Apesar da variabilidade interindividual ser maioritariamente influenciada pelo polimorfismo genético, outros fatores como a idade, o sexo e a massa corporal, poderão também exercer a sua influência [24].

A PHT tem revelado ser um potente indutor enzimático, nomeadamente das isoenzimas CYP, sendo comum a existência de interações com outros fármacos [14,15]. Desta forma, poderá reduzir a eficácia de fármacos que sejam metabolizados pelo sistema enzimático CYP, mas poderá também ser afetada por compostos que reduzem o seu metabolismo, através da inibição enzimática, e levem à sua acumulação e consequente aumento de níveis séricos (são exemplos destes agentes, a amiodarona, a fluoxetina, a fluvoxamina, a isoniazida, entre outros) [15,16].

1.2.4 Uso terapêutico da fenitoína

A PHT é um fármaco antiepilético não-sedativo com ação anticonvulsivante [18]. Desta forma, é um fármaco eficaz no controlo de crises epiléticas, tanto focais como tónico-clónicas generalizadas [14,15,22]. Contudo, não controla manifestações não-convulsivas da epilepsia generalizada e não é indicado para a epilepsia generalizada sintomática (como é o caso da síndrome de *Lennox-Gastaut*) [14]. Também não é eficaz no caso de crises epiléticas mioclónicas generalizadas ou de ausência generalizadas, podendo até levar à sua exacerbação [15,22]. A PHT administrada por via intravenosa poderá ser utilizada em casos de *status epilepticus*, após administração de diazepam [16]. Outros usos descritos da PHT incluem neuralgia do trigêmeo, alguns distúrbios de comportamento e como estabilizador de humor na doença bipolar [20]. Este fármaco é ainda considerado um antiarrítmico da classe IB, tendo sido utilizado no tratamento da intoxicação por digoxina e na fibrilação auricular [16].

Normalmente, a dose inicial de PHT para adultos é de 200-400 mg por dia. Deve ter-se em conta que, à semelhança de outros fármacos antiepiléticos, a PHT também deverá sofrer titulação de dose, devendo iniciar-se a toma com uma dose baixa e aumentar-se de forma gradual até que se atinja o controlo das crises epiléticas [14,15]. A titulação de dose baseia-se principalmente na resposta clínica, mas poderá ter também em conta a concentração sérica do fármaco, se disponível [15]. É de ter em conta que a PHT é um fármaco que apresenta um índice terapêutico estreito, sendo 40-80 µmol/L (10-20 mg/L) o seu intervalo terapêutico recomendado e 1-2 mg/L a concentração sérica livre recomendada [15,21]. Idealmente, a sua dosagem deve ser individualizada, devido à variabilidade na sua farmacocinética [17].

Estão disponíveis no mercado, formulações orais (cápsulas, comprimidos e suspensões orais) e parentéricas [14,15,20]. Não é recomendada a administração de PHT por via intramuscular devido à absorção errática e à possibilidade de irritação local [14,20]. Contudo, existe um pró-fármaco, a fosfenitoína, que permite tanto a administração intravenosa como a administração intramuscular [15].

1.2.5 Toxicidade

A maioria dos doentes possui uma boa correlação entre os níveis plasmáticos de PHT e a sua eficácia, sendo que níveis mais elevados poderão estar associados a toxicidade [14]. Grande parte dos sinais de toxicidade que surgem após administração oral de PHT relacionam-se com o SNC [20], sendo que alguns dos efeitos, como nistagmos, descoordenação, ataxia, disartria e diplopia, são dependentes da dose, ocorrendo com elevadas concentrações de fármaco [14,15,22]. Além disso, elevadas doses de fármaco poderão mesmo levar ao agravamento de crises epiléticas [14].

Outros sinais de toxicidade poderão estar relacionados com o sistema cardiovascular, sendo esta a principal forma de toxicidade após administração rápida de PHT por via intravenosa, e não por via oral [20]. A administração rápida poderá levar a hipotensão, arritmias, colapso cardiovascular e paragem respiratória [14,16].

Algumas das reações idiossincráticas que podem surgir incluem *rash* alérgica e, raramente, síndrome de *Steven-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de hipersensibilidade (caracterizada por febre, *rash* e envolvimento de órgãos sistêmicos - linfadenopatia, eosinofilia [20]), insuficiência renal e hepática [14,15]. Poderão também ocorrer anomalias da medula óssea (incluindo anemia megaloblástica e tendência a hemorragias) e hepatotoxicidade [14]. A preparação intravenosa de PHT está associada a reações locais incluindo, flebites, celulite, dor e síndrome da luva púrpura [15].

Efeitos adversos associados ao uso prolongado do fármaco incluem hiperplasia gengival, acne, hirsutismo, atrofia cerebelar, diminuição da densidade óssea, anemia, neuropatia periférica, síndrome tipo-lúpus, entre outros [15,20,22].

É de ter ainda em conta que a PHT é um fármaco que tem a capacidade de atravessar a placenta e está associada a um ligeiro aumento da incidência de malformações fetais. Tem ainda revelado interferir com a fertilidade masculina [14].

1.3 *Paullinia cupana*

1.3.1 Origem e caracterização

O guaraná, cientificamente conhecido como *Paullinia cupana* (*P. cupana*), é uma planta pertencente à família *Sapindaceae* e subfamília *Sapindoideae*. O género *Paullinia* encontra-se quase exclusivamente na América tropical e subtropical, sendo que a *P. cupana* é uma espécie nativa da região Amazónica [26]. Os frutos de guaraná são pequenas cápsulas vermelhas que contêm sementes pretas parcialmente cobertas por uma porção branca (figura 4) [27].



Figura 4: Frutos de guaraná (*Paullinia cupana*) [26].

No século XVII, foi descoberto que os indígenas preparavam bebidas à base de guaraná devido às suas propriedades diuréticas e efeitos terapêuticos contra cefaleias, febre e câibras [26], [27]. Desde então, diversas características desta planta têm sido exploradas, incluindo a sua composição fitoquímica [27]. Atualmente, grande parte da produção de *P. cupana* (cerca de 70%) é explorada comercialmente pela indústria de bebidas (refrigerantes). Contudo, a *P. cupana* é também muito utilizada e valorizada pela indústria farmacêutica e cosmética (cerca de 20% da produção) [26,27].

Para a preparação do pó de guaraná, as sementes são separadas do fruto e de seguida sofrem um processo de secagem, até que se obtenha o guaraná em bruto. Posteriormente, são maceradas ou esmagadas até que se adquira um pó fino, que depois é utilizado para a produção de extrato, xarope ou *sticks* [26,28].

1.3.2 Composição fitoquímica

As sementes de *P. cupana* são a parte comercialmente útil da planta pois possuem uma elevada quantidade de metilxantinas e taninos. Possuem ainda na sua constituição, saponinas, polissacáridos, proteínas, pigmentos, gorduras, colina e alguns elementos vestigiais como, manganês, rubídio, níquel e estrôncio [27,29,30].

Os principais constituintes da *P. cupana* são as metilxantinas, nomeadamente a cafeína (1,3,7- trimetilxantina) (apresenta-se em elevada quantidade e leva aos efeitos estimulantes da planta), teobromina (3,7-dimetilxantina) e teofilina (1,3-dimetilxantina), que poderão ser classificadas como pseudo-alcaloides (figura 5) [26,27]. Poderá existir uma enorme variabilidade no conteúdo de cafeína nas sementes de *P. cupana*, podendo variar de 2,5% a 6%. Apesar desta variação, o seu conteúdo continua a ser elevado quando comparado com outras espécies, como por exemplo o próprio café e chá [26,[29].

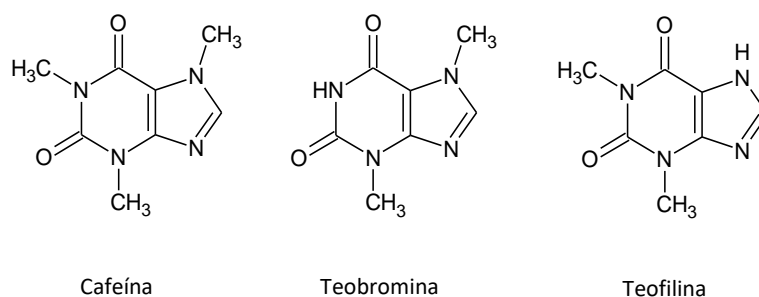


Figura 5: Metilxantinas (cafeína, teobromina e teofilina) presentes nas sementes de *Paullinia cupana* [29].

Os taninos encontram-se na planta em quantidades consideráveis, principalmente na forma de taninos condensados (proantocianidinas), como é o caso das procianidinas B1, B2, B3, B4 e A2. Outros compostos fenólicos presentes nas sementes são as catequinas, epicatequinas e *ent*-epicatequinas [26,27,29,31,32]. Devido à presença de taninos e saponinas na planta e às suas possíveis interações com a cafeína, os efeitos estimulantes da *P. cupana* poderão ser mais duradouros que os da cafeína pura [27].

O óleo proveniente das sementes da planta possui acilglicerol e cianolípido, que são uma classe de lípidos vegetais pouco comum, encontrando-se restrita a certas famílias de plantas [27,29].

Foi investigada a presença de polissacarídeos de elevado peso molecular na *P. cupana*, tendo-se identificado na sua constituição pectina e hemiceluloses (grupo de polissacarídeos) [27,28].

De todos os compostos presentes nas sementes da planta, as metilxantinas e os taninos são os compostos mais interessantes em termos científicos, devido ao seu potencial para aplicação nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentar [26].

1.3.3 Propriedades farmacológicas

Tradicionalmente, e desde os primórdios da sua utilização, a *P. cupana* era valorizada pelas suas propriedades energéticas e curativas [33]. Como já referido anteriormente, desde o final do século XVII, esta planta tem sido utilizada pelos indígenas como afrodisíaco, antipirético, para ajudar nos distúrbios gástricos, para tratar dores de cabeça e ainda como um potente diurético [26,33]. Durante o período colonial, a *P. cupana* era comercializada ainda como fortificante, estimulante, tônico, preventivo do endurecimento de artérias e para tratar cefaleias [33]. Considerava-se que era uma planta especialmente eficaz para o tratamento da diarreia e disenteria [26,33].

Ao longo dos anos, inúmeras têm sido as razões associadas ao uso de *P. cupana*. Desta forma, têm-se desenvolvido diversos trabalhos de investigação no sentido de determinar quais as suas propriedades farmacológicas e verificar qual o papel que os constituintes fitoquímicos têm nos seus efeitos.

Considera-se que o seu efeito diurético poderá estar relacionado com a presença de metilxantinas na sua constituição, pois estas possuem um efeito diurético já conhecido [34].

Um dos efeitos muito associado ao extrato das sementes de *P. cupana* é a sua ação antioxidante, que tem sido atribuída à presença de polifenóis na sua constituição, nomeadamente aos taninos que se encontram em elevadas concentrações nas sementes [27,29]. Alguns estudos atribuem esta ação antioxidante também à presença de flavonoides (como é o caso das catequinas, que atuam ao inibirem a peroxidação lipídica) e saponinas nas sementes [26]. É ainda de referir que os polissacáridos revelaram possuir também uma ação antioxidante *in vitro* [28].

O extrato alcoólico de *P. cupana* tem demonstrado uma forte ação antimicrobiana contra certas espécies de fungos (*Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, entre outros) e bactérias (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre outras) [27,29].

Talvez uma das principais características associadas ao extrato de *P. cupana* seja o seu efeito estimulante do SNC, que é principalmente atribuído à cafeína e a outras metilxantinas presentes na sua constituição, sendo que as catequinas poderão estar também envolvidas [26]. O consumo deste extrato tem a capacidade de levar a uma melhoria no estado de alerta, tempo de reação, rapidez no processamento de informação, memória e desempenho nas atividades físicas [26]. Os efeitos estimulantes da cafeína são mediados através da inibição, não-seletiva, dos recetores de adenosina [35-37]. Este bloqueio da ação inibitória da adenosina leva à libertação de diversos neurotransmissores [36], como a dopamina, a acetilcolina, a noradrenalina, a serotonina, o glutamato e o ácido gama-aminobutírico [37].

O extrato demonstrou ainda ter efeitos antidepressivos, anti-amnésicos [29] e em certas perturbações de humor, como é o caso de distúrbios de pânico e ansiedade [26,27]. Estudos realizados demonstraram que a sua ação antidepressiva é comparável ao antidepressivo tricíclico imipramina, principalmente no caso dos tratamentos crónicos [27,29].

Após a realização de diversos estudos, a evidência sugere que vários dos componentes (flavonoides, saponinas e taninos) podem contribuir para os efeitos psicoativos da planta [27]. Poderão ainda ocorrer interações sinérgicas entre os diversos componentes presentes no extrato de *P. cupana*, levando a benefícios para a saúde, principalmente no que concerne ao desempenho cognitivo [26,27].

Outros efeitos associados ao extrato de *P. cupana* são a capacidade de inibir a agregação plaquetária (efeito que se pode relacionar com as procianidinas e catequinas) [26] levando a um efeito cardioprotetor [30], as propriedades gastroprotetoras, apresentando benefícios terapêuticos em caso de distúrbios gastrointestinais [26,27], efeitos quimiopreventivos, anticancerígenos e antiproliferativos que poderão estar relacionados com as metilxantinas e polifenóis [26,27]. Tem ainda demonstrado ser útil no tratamento do cansaço físico e mental associado ao cancro [26], entre outros.

Ao longo dos tempos, tem vindo a ser estudada a aplicação da *P. cupana* em distúrbios metabólicos [26], como é o caso da obesidade, visto que este extrato possui propriedades anorexígenas, de perda de peso [27] e ergogénicas [38]. Desta forma, preparações contendo *P. cupana* (eventualmente em associação com outros produtos e extratos de plantas) são largamente utilizadas para a perda de peso em humanos [27].

Os mecanismos associados aos extratos de plantas que levam à redução de peso têm sido bastante investigados, tendo-se verificado que, no geral, estes podem incluir: a redução do apetite, modulação da absorção e do metabolismo lipídico, termogénese e alterações no microbiota intestinal [39]. Diversos estudos têm sido desenvolvidos no sentido de compreender especificamente os mecanismos de ação associados à *P. cupana*, existindo diversas hipóteses. Tem-se verificado que o consumo de *P. cupana* leva a alterações no metabolismo lipídico, sendo este efeito associado à presença de metilxantinas na sua constituição [26,27,38] e a um aumento do metabolismo basal [26].

Alguns estudos têm indicado um potencial anti-adipogénico associado à *P. cupana*, e tal pode dever-se à sua capacidade de modular miRNAs e genes relacionados com este processo, prevenindo desta forma a acumulação de triacilglicerol [40]. Pode-se também verificar uma redução do depósito de tecido adiposo e aumento dos níveis e expressão génica de citocinas e marcadores inflamatórios (como exemplo, leptina, IL-6 e TNF- α), contribuindo para a redução de peso e/ou controlo e prevenção de ganho de peso [27,41].

O extrato de *P. cupana* poderá ainda levar a um aumento do metabolismo energético (é determinado pelo gasto de energia e consumo de alimentos [13]) e estimulação da biogénese mitocondrial [27,42], que é um mecanismo de ação importante para a ativação do tecido adiposo castanho (principal local onde ocorre a termogénese, que se identifica pelo gasto de gordura através da produção de calor) [39].

Apesar de todos os efeitos benéficos que têm sido atribuídos à *P. cupana*, esta planta poderá levar também a efeitos adversos. Estudos têm relacionado o consumo excessivo de cafeína com o surgimento de anomalias eletrolíticas, arritmias ventriculares, hipertensão seguida de hipotensão, insuficiência respiratória, convulsões, fibrilação ventricular e até colapso circulatório [35]. Tendo em conta o efeito da cafeína no aumento da pressão arterial, o consumo de *P. cupana* deverá ser evitado em indivíduos hipertensos [27]. É ainda de referir que, devido à sua ação estimulante, a *P. cupana* poderá exacerbar crises epiléticas, através da diminuição do limiar convulsivante ou ao prolongar a sua duração [27,36].

1.3.4 Epilepsia, obesidade e *P. cupana*

Atualmente, tem existido um interesse crescente na procura por medicinas alternativas e complementares [36,43]. Suplementos dietéticos e produtos fitoterápicos que possuem extrato de sementes de *P. cupana* (fonte natural de cafeína) na sua constituição têm-se

tornado bastante populares para a perda ou controlo de peso [35], visto que parecem promover a perda de gordura em indivíduos obesos [29,38,39]. Estes produtos têm também sido bastante utilizados por atletas para melhorar o seu desempenho [35], devido aos seus efeitos ergogénicos e de “queima de gordura” [29].

Muitos dos suplementos são classificados como “naturais”; contudo, este termo acaba por ser confundido e interpretado pela população geral como “seguro” [39]. Existe uma ideia pré-concebida de que os produtos naturais e fitoterapêuticos e os suplementos alimentares são sempre seguros [43,44], não levando a efeitos adversos nem a interações com fármacos, o que não é de todo verdade [45]. Estes produtos, sendo um exemplo a própria *P. cupana*, possuem substâncias ativas na sua constituição que, quando administrados concomitantemente com outras substâncias/fármacos (como por exemplo, antiepiléticos), poderão levar a interações e afetar a sua farmacocinética e, conseqüentemente, reduzir a eficácia ou comprometer a segurança [43]. Para além disso, nas formulações à base de plantas, torna-se difícil saber quais os fitoquímicos presentes e em que concentrações se encontram, sendo difícil prever as eventuais interações planta/fármaco que poderão ocorrer [43]. Na realidade, os próprios extratos são uma combinação de componentes potencialmente bioativos e encontram-se em quantidades desconhecidas nos produtos comercializados [44]. O facto de estes produtos serem de venda livre, leva a que exista ainda uma maior facilidade de acesso e maior consumo. Todos estes fatores apresentados poderão levar a uma maior probabilidade de interações farmacológicas e possíveis efeitos adversos, caso não se tenha os cuidados necessários.

Uma das comorbilidades muito associada à epilepsia é o excesso de peso ou obesidade, como já referido anteriormente. O extrato de *P. cupana*, podendo ser utilizado com o intuito de ajudar no emagrecimento e perda de peso, poderá ter assim como um dos seus públicos-alvo indivíduos com epilepsia.

Para o controlo da epilepsia, um dos primeiros fármacos a surgir, e que continua ainda hoje a ser bastante utilizado, foi a PHT. Sendo este fármaco bastante propício a interações farmacológicas, é importante ter uma especial atenção aos riscos potenciais associados a outros fármacos ou produtos medicinais que se utilizem concomitantemente com a PHT.

2. Objetivos

Tendo em conta que o excesso de peso e a obesidade, para as quais é frequente recorrer-se a produtos naturais como o extrato de *P. cupana*, são comorbilidades frequentemente presentes em indivíduos que sofrem de epilepsia e que para esta doença um dos fármacos antiepiléticos a utilizar em monoterapia ou em politerapia é a PHT, a qual possui uma grande variabilidade interindividual na sua farmacocinética, no presente estudo, pretende-se verificar se a administração de extrato de *P. cupana* interfere com a farmacocinética da PHT

em ratos *Wistar*. Pretende-se ainda, através da realização de um estudo subcrónico, verificar a existência de alteração da massa corporal nos animais, associada à administração repetida do extrato.

3. Materiais e métodos

3.1 Extrato, fármaco e materiais

O extrato de *P. cupana* utilizado na atividade experimental, obtido a partir das sementes dos frutos e contendo 12% de cafeína, foi adquirido comercialmente a partir do *Bio Seræe Laboratories* (Bram, França). Tanto a carboximetilcelulose sódica (CMC) 0,5%, utilizada para a realização da suspensão do extrato, como a PHT sódica (5,5-difenilhidantoína), foram obtidas da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos da América). Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% (Labesfal, Portugal), a PHT foi utilizada para administração por via oral a ratos *Wistar*. Para anestésiar os animais, foi utilizada uma solução injetável de pentobarbital sódico (Eutasil® 200 mg/mL, Ceva Saúde Animal). Na atividade experimental foi ainda utilizada heparina sódica 5000 U.I./mL para injeção (B. Braun Medical, Portugal) e cateteres intravenosos de poliuretano para introdução nas caudas dos ratos (Introcan® Certo IV, 22G; 0,9 × 2,5 mm) da B. Braun Melsungen AG, Alemanha.

3.2 Ratos

Foram utilizados ratos *Wistar* machos, adultos e saudáveis (287-440 g) com cerca de 3 meses de idade, obtidos a partir do biotério da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. Durante o período de estudo, os animais foram mantidos sob condições ambientais controladas (temperatura 20 ± 2 °C, humidade relativa $55 \pm 5\%$ e com ciclos de luminosidade/obscuridade de 12 horas). Foi permitido um livre acesso a uma dieta *standard* para roedores e água *ad libitum* durante a maior parte do período de estudo. Todos os procedimentos experimentais realizados com os animais foram previamente aprovados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária e conduzidos de acordo com a Diretiva Europeia (2010/63/EU) relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos [46].

3.3 Preparação do extrato de *P. cupana* e solução de fenitoína

Para a realização do estudo de coadministração, foram preparados 30 mL de suspensão de extrato de *P. cupana* num tubo de Falcon, através da suspensão de 4105 mg de extrato em 30 mL de solução aquosa de CMC 0,5%. Por sua vez, para a realização do estudo de pré-tratamento fez-se uma preparação diária, em que se suspendeu 2436 mg de extrato em 30 mL de solução aquosa de CMC 0,5%. Após preparação das suspensões, estas foram agitadas com o

auxílio de um vortex e de seguida sonicadas, para que a dissolução e solubilização do extrato fosse facilitada. Para que se minimizasse ao máximo a probabilidade de degradação da suspensão preparada por exposição à luz, os tubos de Falcon foram revestidos exteriormente com papel de alumínio.

Em ambos os estudos, a dose diária de extrato a administrar a cada rato foi de 821 mg/kg (*p.o.*), à semelhança de outros estudos já anteriormente desenvolvidos pelo grupo de trabalho [47,48]. Esta dose selecionada para administração teve por base a dose diária humana recomendada pelo fornecedor (1 g por dia). A partir desta dose recomendada, fez-se a sua conversão para os ratos, considerando o Guia para a Indústria da *Food and Drug Administration* (FDA), que converte a dose animal para a dose humana equivalente (DHE), aplicando a equação abaixo apresentada (1) e baseando-se na área de superfície corporal [49]. A massa corporal dos ratos considerada foi de 350 g e dos humanos 70 kg.

$$DHE = Dose_{animal} * \left(\frac{massa_{animal}}{massa_{humano}} \right)^{(1-b)} \quad (1)$$

DHE = 14,29 mg/kg; massa_{animal} = 0,350 kg; massa_{humano} = 70 kg; b = 0,67

Como pode existir uma variabilidade na biodisponibilidade do fármaco e na sensibilidade à toxicidade entre espécies, após a conversão, foi aplicado um fator de segurança de 10 vezes à dose calculada para o animal [49]. O facto de se aplicar uma dose mais elevada permite ainda que as interações entre o extrato e o fármaco sejam mais evidenciadas, evitando resultados falsos negativos.

A concentração da suspensão de extrato de *P. cupana* foi de seguida calculada, tendo em conta a dose a administrar aos ratos (821 mg/kg) e o volume de suspensão a administrar por via oral, tendo este sido ajustado visto que a administração de grandes volumes poderá levar a desconforto, danos, ou até mesmo morte do animal [50]. Desta forma, para o estudo de coadministração, o volume de suspensão de extrato considerado foi de 1,5 mL/250 g de massa corporal de rato, enquanto para o estudo de pré-tratamento foi de 2,5 mL/250 g de massa corporal de rato. Assim, foi utilizada uma concentração de extrato de 136,83 mg/mL no estudo de coadministração e uma concentração de 82,1 mg/mL no estudo de pré-tratamento. Antes da administração a cada rato, foi realizado o cálculo do volume a administrar recorrendo-se à equação (2). Para tal, foi necessário pesar cada rato previamente.

$$V_{extrato\ a\ administrar} (mL) = massa_{rato} (g) * A/250 \quad (2)$$

Em que A corresponde a 1,5 mL para o caso do estudo de coadministração e a 2,5 mL para o estudo de pré-tratamento.

Em ambos os estudos, a solução de PHT foi preparada através da dissolução de 500 mg de PHT sódica (aproximadamente 99%) em 40 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%. A dose a administrar a cada rato foi de 100 mg/kg (*p.o.*), utilizando-se um volume de administração de 2 mL/250 g de massa corporal. Esta dose de PHT a administrar aos ratos foi selecionada após

uma pesquisa, em que se teve em consideração estudos anteriormente já realizados [51] e a experiência laboratorial do próprio grupo de trabalho.

Antes da administração a cada rato, e à semelhança do efetuado para a administração do extrato, foi realizado o cálculo do volume a administrar recorrendo-se à equação (3).

$$V_{\text{fármaco a administrar}} \text{ (mL)} = \text{massa}_{\text{rato}} \text{ (g)} * 2/250 \text{ (3)}$$

3.4 Estudos farmacocinéticos

Foram desenvolvidos dois estudos farmacocinéticos distintos com o intuito de investigar os efeitos, imediatos e subcrónicos, resultantes da administração do extrato de *P. cupana* na farmacocinética da PHT. Desta forma, primeiramente realizou-se um estudo de coadministração oral em dose única e de seguida um estudo de pré-tratamento oral, utilizando doses repetidas de extrato.

No primeiro estudo farmacocinético foram utilizados 12 ratos *Wistar* machos divididos, de forma aleatória, em 2 grupos. Os ratos pertencentes ao grupo experimental (GE) ($n = 6$) foram administrados com uma dose única, por via oral, de suspensão de extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*), seguida da administração imediata de uma dose única, também por via oral, da solução de PHT (100 mg/kg, *p.o.*). Por sua vez, os ratos pertencentes ao grupo controlo (GC) ($n = 6$), em vez de serem administrados com o extrato, foram administrados com um volume correspondente de veículo do extrato, ou seja, de solução aquosa de CMC 0,5%. Estas administrações orais foram realizadas através de uma sonda intragástrica.

No segundo estudo farmacocinético realizado, foram também utilizados 12 ratos *Wistar* machos divididos, de forma aleatória, em 2 grupos. Nos ratos do GE ($n = 6$), foi realizado um pré-tratamento durante 14 dias consecutivos em que, neste período, se fez a administração diária da suspensão de extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) por via oral. Nos ratos do GC ($n = 6$), durante este mesmo período, foi administrado o mesmo volume, mas apenas de veículo do extrato (CMC 0,5%). Durante todo este período, os ratos foram mantidos sob condições ambientais controladas e com livre acesso a alimento e água. Após o período de pré-tratamento, ou seja, no décimo quinto dia, da parte da manhã, os ratos de ambos os grupos foram administrados com uma dose oral da solução de PHT (100 mg/kg, *p.o.*). É de referir que também neste estudo, as administrações orais foram realizadas recorrendo-se à sonda intragástrica.

Este período de 14 dias para a realização do estudo de pré-tratamento baseou-se em literatura científica existente do próprio grupo de investigação [47,48,52] e na *guideline* disponível para a realização de estudos de segurança não-clínicos [53].

Na figura 6, encontra-se representado de forma esquemática os procedimentos experimentais realizados.

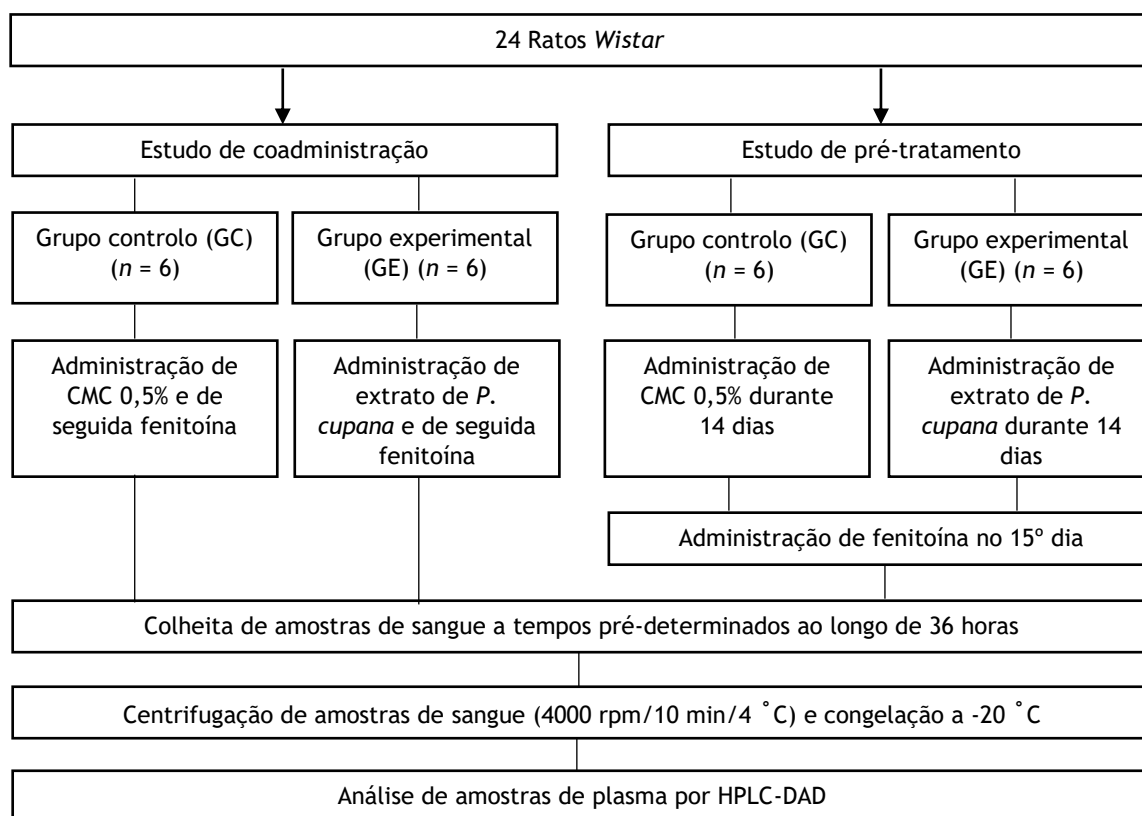


Figura 6: Esquema dos procedimentos experimentais (estudo de coadministração e de pré-tratamento) realizados nos ratos em estudo.

Em ambos os estudos farmacocinéticos, na noite anterior à realização da administração da solução de PHT, foi inserido um cateter intravenoso periférico na veia lateral da cauda dos ratos, para que permitisse a posterior recolha das múltiplas amostras de sangue. Para que este processo de inserção fosse facilitado, os ratos foram previamente anestesiados com uma solução injetável de pentobarbital sódico, por via intraperitoneal. Só após os ratos se encontrarem completamente anestesiados é que se prosseguiu com a inserção do cateter. Foi também administrada uma solução de heparina sódica diluída em soro, através do cateter, para evitar a formação de coágulos sanguíneos.

Também em ambos os estudos, na noite anterior à administração da solução de PHT e até 4 horas após esta administração, os animais foram mantidos em jejum, para que se minimizasse a possibilidade de efeitos dos alimentos na absorção e biodisponibilidade do fármaco. Contudo, foi mantido o livre acesso a água.

Após a administração da solução de PHT, foram colhidas diversas amostras de sangue dos ratos (aproximadamente 0,3 mL por amostra) através do cateter inserido na cauda. Estas colheitas foram efetuadas para tubos de EDTA (já anteriormente identificados com um número e letra identificativos do rato e tempo da colheita em questão, respetivamente) a horas pré-definidas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 e 36 horas) e foram mantidas em gelo até posterior centrifugação.

Cada amostra foi centrifugada (Heraeus Multifuge 15-R Centrifuge, Thermo electron corporation, Alemanha) a 4000 rpm (3351 g), a 4 °C, durante 10 minutos, para que houvesse separação do plasma dos restantes componentes celulares. Após este período, recolheu-se o plasma para tubos *ependorf* devidamente identificados, que foram de seguida armazenados a -20 °C, até posterior análise cromatográfica.

3.5 Análise cromatográfica

As concentrações plasmáticas de PHT e do seu metabolito principal, HPPH, no plasma de rato, foram determinadas recorrendo-se a um sistema *high-performance liquid chromatography-diode array detector* (HPLC-DAD), tendo o método de extração líquido-líquido sido adaptado de um método já anteriormente desenvolvido e validado [54].

Primeiramente, as amostras de plasma de rato a serem analisadas foram retiradas do congelador e mantidas à temperatura ambiente, para que descongelassem. Realizou-se sempre a análise das amostras de cada rato individualmente, a todos os tempos, para que se minimizasse a possibilidade de erros.

Para a preparação das amostras para posterior injeção no HPLC, cada tubo *ependorf* com plasma de rato foi centrifugado a 13500 rpm (12300 g) durante 2 minutos, permitindo uma melhor separação do plasma de possíveis impurezas existentes. De seguida, retirou-se uma alíquota de 100 µL de plasma para outro tubo *ependorf* devidamente identificado. A estas amostras foram adicionados, de forma sequencial, 20 µL de padrão interno (PI) [neste caso, a carbamazepina (CBZ)], 300 µL de acetonitrilo frio (agente precipitante) e por fim 1 mL de acetato de etilo (solvente de extração líquido-líquido). Esta mistura foi de seguida agitada no vortex durante 1 minuto e centrifugada a 13500 rpm (12300 g) durante 3 minutos. Realizou-se a primeira extração, retirando-se 1 mL da camada superior orgânica (sobrenadante) para um tubo de vidro. De seguida, realizaram-se mais duas extrações, repetindo o processo de adição de 1 mL de acetato de etilo, agitação no vortex e centrifugação e colocando o extrato orgânico sempre no mesmo tubo, obtendo-se um volume final de 3 mL. Cada tubo foi colocado a evaporar sob corrente de azoto a 45 °C, até que se obtivesse um resíduo seco. Após esta etapa, o resíduo seco foi reconstituído em 100 µL de água:metanol:acetonitrilo (69:25:6, v/v) e levado ao vortex por 30 segundos. Cada uma das amostras foi colocada de volta num tubo *ependorf* para posterior centrifugação, a 13500 rpm (12300 g), durante 2 minutos. Por fim, de cada extrato reconstituído foi retirada uma alíquota de 80 µL que foi transferida para um *vial* e colocada no HPLC, onde 20 µL foram injetados no sistema cromatográfico.

A análise das amostras foi realizada através de um sistema HPLC da marca Shimadzu (Japão) equipado com um módulo compacto (LC2010AHT) e com um detetor de díodos acoplado (SPDM20A). Todas as partes instrumentais foram automaticamente controladas pelo *software* LabSolutions. A fase estacionária utilizada foi uma coluna de fase reversa LiChroCART®

Purospher Star (C_{18} , 55 mm × 4 mm; 3 μ m), protegida por uma pré-coluna LiChroCART® Purospher Star (C_{18} , 4 mm × 4 mm; 5 μ m), ambas adquiridas à Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha). Foi aplicada uma eluição isocrática, utilizando-se para tal uma fase móvel constituída por acetonitrilo (6%), metanol (25%) e uma mistura de água:trietilamina (99,7:0,3, v/v; pH 6,0). Esta mistura foi preparada a nível laboratorial, utilizando-se água ultrapura (grau de HPLC >18 M Ω .cm) obtida através de um sistema Milli-Q da Millipore (Milford, MA, Estados Unidos da América) e recorrendo-se a ácido orto-fosfórico a 85% para o acerto do pH. Antes de ser utilizada, esta mistura foi sempre filtrada e desgaseificada, recorrendo-se para tal ao banho de ultrassons.

Para a deteção dos componentes desejados, foram utilizados dois comprimentos de onda distintos, nomeadamente, 215 nm para a CBZ e HPPH e 235 nm para a PHT. A separação total dos compostos demorou cerca de 16 minutos. No anexo I à dissertação, encontra-se um exemplo de cromatograma obtido da análise de plasma de rato.

Para a PHT foi utilizada uma gama de concentrações de 0,3-30 μ g/mL, enquanto para a HPPH foi utilizada uma gama de 0,2-15 μ g/mL. Ambas as retas de calibração demonstraram linearidade nestas gamas de concentração, apresentando um coeficiente de determinação (r^2) de 0,993 e 0,992 para a PHT e HPPH, respetivamente. A equação da reta de PHT obtida foi $y = 0,0019971x + 0,0001220$ e a de HPPH foi $y = 0,0108421x + 0,0014781$, em que x representa a concentração do analito no plasma do rato e y a razão entre a área do pico do analito e do PI.

3.6 Análise farmacocinética

Para a realização deste estudo, foram analisados diversos parâmetros farmacocinéticos. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e tempo correspondente para a atingir (t_{max}), tanto da PHT como HPPH, foram diretamente obtidos a partir dos dados experimentais. Para estimar os restantes parâmetros farmacocinéticos, submeteu-se os dados de concentração plasmática (tanto da PHT como HPPH) *versus* tempo, de cada rato individualmente, a uma análise farmacocinética não-compartimental. Para tal, recorreu-se ao programa WinNonlin versão 5.2 (Pharsight Co, Mountain View, CA, Estados Unidos da América). Para a realização dos gráficos e tratamento dos resultados, recorreu-se ao programa GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, versão 5, Estados Unidos da América).

Para cada animal, individualmente, os parâmetros estimados foram: área sobre a curva concentração-tempo (AUC) desde o tempo zero até à última concentração quantificável (AUC_{0-t}), que foram calculados utilizando a regra trapezoidal linear; AUC desde o tempo zero até às 12, 24 e 36 horas (AUC_{0-12} , AUC_{0-24} e AUC_{0-36} , respetivamente); AUC desde o tempo zero até ao infinito (AUC_{0-inf}), calculado a partir de $AUC_{0-t} + (C_{last}/k_{el})$, onde C_{last} é a última concentração quantificável para cada rato; a percentagem de AUC extrapolada do tempo de C_{last} (t_{last}) até ao infinito (AUC_{extrap}); a constante de eliminação aparente, estimada a partir da

regressão log-linear do segmento terminal do perfil concentração-tempo (k_{el}); o tempo de semivida de eliminação terminal aparente ($t_{1/2el}$) e o tempo médio de residência (MRT).

Deve ter-se em conta que, concentrações obtidas abaixo do limite de quantificação (LOQ) foram consideradas como zero, quando presentes nos tempos iniciais (antes do surgimento de um valor quantificável) e após a última concentração quantificável (quando aplicável). No caso de concentrações abaixo do LOQ serem obtidas entre duas concentrações quantificáveis, o seu valor foi considerado ser metade do LOQ (LOQ/2). A estratégia utilizada foi definida *a priori* da realização da análise, baseando-se em métodos já existentes [55].

3.7 Estudo de pré-tratamento e efeito na massa corporal dos ratos

Devido aos efeitos estimulantes e de perda de peso do extrato de *P. cupana* já descritos, o estudo de 14 dias de administrações repetidas de extrato serviu também para estudar a influência do extrato na massa corporal dos ratos. Desta forma, cada rato de ambos os grupos (GC e GE) foi pesado no primeiro dia do estudo, antes da administração do extrato/veículo, e posteriormente no último dia de estudo, tendo-se feito o devido registo dos valores.

3.8 Análise estatística

Os resultados obtidos, à exceção de t_{max} , encontram-se expressos sob a forma de média \pm erro padrão da média. Os parâmetros farmacocinéticos e os valores da massa corporal dos ratos foram comparados entre grupos, recorrendo-se para tal ao teste *t-Student* bicaudal não emparelhado. Para a análise da variação de massa corporal dentro do mesmo grupo de estudo, recorreu-se ao teste *t-Student* bicaudal emparelhado.

Os valores de t_{max} (tanto dos GCs como GEs) são uma exceção pois esta é uma variável categórica. Desta forma, estes valores encontram-se expressos sob a forma de mediana e intervalo de valores, sendo comparados através do teste não-paramétrico *Mann-Whitney*.

Foi considerado existir uma diferença estatisticamente significativa no caso de os valores de p obtidos serem inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

4. Resultados

4.1 Efeitos na farmacocinética da fenitoína após coadministração com *P. cupana*

Na figura 7 encontram-se representados os perfis médios de concentração plasmática-tempo ($n = 6$) de PHT (fig. 7A) e HPPH (fig. 7B), obtidos após coadministração, por via oral, de uma dose única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) e extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (GE) ou o seu respetivo veículo (GC).

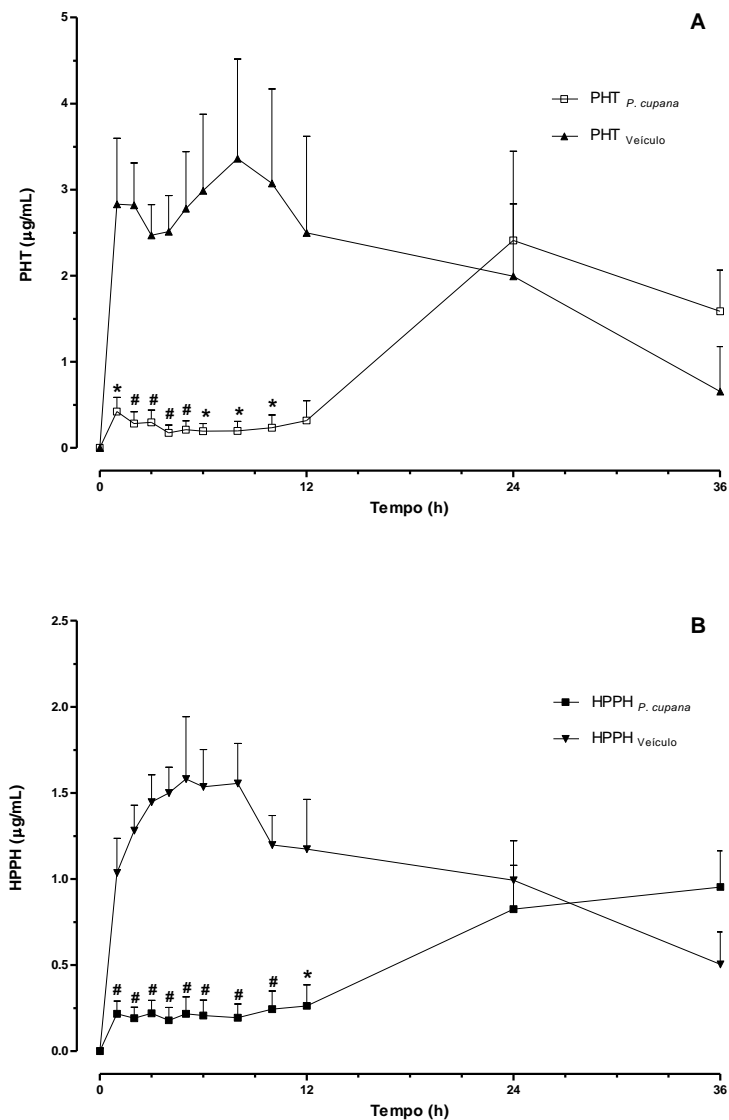


Figura 7: Perfis médios de concentração plasmática-tempo da fenitoína (PHT) (A) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)] (B), obtidos durante um período de 36 horas, após coadministração, por via oral, de dose única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) e extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou o seu respetivo veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controlo). Símbolos representam os valores médios \pm erro padrão da média de 6 determinações por cada ponto de tempo ($n = 6$). * $p < 0,05$, significativamente diferente do grupo controlo; # $p < 0,005$, significativamente diferente do grupo controlo.

Através da observação destes perfis, tornam-se evidentes as diferenças de concentração, tanto de PHT como HPPH, entre os ratos dos dois grupos de estudo. Nos primeiros tempos após administração da dose de PHT (até às 10 e 12 horas após administração para o caso de PHT e HPPH, respetivamente), verificou-se uma concentração plasmática significativamente inferior de fármaco/metabolito no GE em relação ao GC (pelo menos $p < 0,05$). Após estes pontos de tempo, enquanto as concentrações de PHT/HPPH nos ratos do GC decresceram, as do GE, de forma geral, aumentaram, levando a que a diferença de concentração entre o GE e o GC deixasse de ser significativa.

Por observação destes gráficos, é ainda possível verificar que no GE, os picos de concentração máxima, quer de PHT quer de HPPH, foram atingidos mais tardiamente que no GC.

Os parâmetros farmacocinéticos estimados para PHT e HPPH, utilizando uma análise não-compartimental encontram-se sumariados na tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos estimados por análise não-compartimental dos perfis de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (HPPH)], obtidos após coadministração, por via oral, de dose única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) e *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou respetivo veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controlo). Dados apresentados na forma de média \pm erro padrão da média de 6 determinações por cada ponto de tempo ($n = 6$), à exceção de t_{max} , que se apresenta na forma de mediana e intervalo de valores.

PARÂMETROS	PHT _{<i>P. CUPANA</i>}		PHT _{VEÍCULO}	
	PHT	HPPH	PHT	HPPH
t_{max} (h) ^a	24,0 (12,0-36,0)*	30,0 (12,0-36,0)*	7,0 (1,0-12,0)	6,5 (1,0-12,0)
C_{max} (µg/mL)	3,319 \pm 0,773	1,280 \pm 0,178	4,656 \pm 0,854	1,952 \pm 0,338
AUC _{0-t} (µg.h/mL)	43,228 \pm 10,719	19,676 \pm 3,400*	72,681 \pm 21,148	36,315 \pm 5,947
AUC ₀₋₁₂ (µg.h/mL)	2,868 \pm 1,434 [#]	2,476 \pm 0,888 [#]	33,270 \pm 7,928	15,827 \pm 1,860
AUC ₀₋₂₄ (µg.h/mL)	19,242 \pm 6,747	9,002 \pm 2,400 [#]	60,238 \pm 17,652	28,833 \pm 3,950
AUC ₀₋₃₆ (µg.h/mL)	43,227 \pm 10,720	19,676 \pm 3,400*	76,130 \pm 20,793	37,827 \pm 5,440
AUC _{0-∞} (µg.h/mL)	ND	ND	97,243 \pm 28,244 ^b	ND
AUC _{extrap} (%)	ND	ND	9,821 \pm 4,408 ^b	ND
K_{el} (h ⁻¹)	ND	ND	0,1004 \pm 0,028 ^b	ND
$t_{1/2el}$ (h)	ND	ND	9,8 \pm 3,9 ^b	ND
MRT	ND	ND	16,3 \pm 3,8 ^b	ND

AUC, área sobre a curva concentração-tempo; AUC_{0-t}, AUC do tempo zero até à última concentração quantificável; AUC₀₋₁₂, AUC desde o tempo zero até às 12 horas; AUC₀₋₂₄, AUC desde o tempo zero até às 24 horas; AUC₀₋₃₆, AUC desde o tempo zero até às 36 horas; AUC_{0-∞}, AUC desde o tempo zero até infinito; AUC_{extrap}, AUC extrapolada do tempo da última concentração quantificável até infinito; C_{max} , concentração máxima; K_{el} , Constante de eliminação aparente; MRT, tempo médio de residência; $t_{1/2el}$, tempo de semivida de eliminação aparente; t_{max} , tempo para atingir a C_{max} . ^a Parâmetro estimado utilizando a mediana do tempo para alcançar o pico de concentração máxima; ^b $n = 4$; * $p < 0,05$, significativamente diferente do grupo controlo; [#] $p < 0,005$, significativamente diferente do grupo controlo; ND - Não determinado.

Por observação dos parâmetros farmacocinéticos de PHT verifica-se que, com a coadministração do extrato de *P. cupana*, a C_{max} média de fármaco no plasma ($3,319 \pm 0,773$ $\mu\text{g/mL}$) foi ligeiramente inferior comparativamente ao GC ($4,656 \pm 0,854$ $\mu\text{g/mL}$). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos valores medianos de t_{max} , tendo o GE alcançado a sua C_{max} mais tardiamente.

O efeito do extrato de *P. cupana* foi especialmente notório no valor de AUC_{0-12} , sendo que este se apresentou estatisticamente inferior ($p < 0,005$) nos ratos sujeitos à administração do extrato. Apesar de nenhum outro valor de AUC, para além do AUC_{0-12} , possuir diferenças estatisticamente significativas, é possível observar, tendo em conta os valores médios, uma tendência de extensão de exposição sistémica a PHT inferior nos ratos do GE comparativamente ao GC, havendo uma redução de 68,1% e 43,22% em AUC_{0-24} e AUC_{0-36} , respetivamente. Para além destas diferenças, não foram observadas outras diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos médios da PHT.

Analisando os parâmetros farmacocinéticos de HPPH, torna-se evidente que o valor mediano de t_{max} do GC [6,5 h (1,0-12,0)] foi estatisticamente inferior ($p < 0,05$) ao do GE [30,0 h (12,0-36,0)]. É ainda observável que a extensão de exposição sistémica ao HPPH foi também estatisticamente inferior ($p < 0,05$) no GE, como demonstrado por AUC_{0-t} , AUC_{0-12} , AUC_{0-24} e AUC_{0-36} .

À exceção de PHT do GC, não foi possível caracterizar a fase de eliminação terminal dos perfis farmacocinéticos. Consequentemente, neste estudo, não foi possível estimar parâmetros farmacocinéticos médios dependentes da caracterização da fase de eliminação terminal da curva ($AUC_{0-\infty}$, K_{el} , $t_{1/2el}$ e MRT).

4.2 Efeitos na farmacocinética da fenitoína após pré-tratamento (durante 14 dias) com *P. cupana*

A realização de um estudo de pré-tratamento durante 14 dias teve como objetivo estudar os efeitos de um tratamento subcrónico de *P. cupana* na farmacocinética de PHT. Os perfis farmacocinéticos plasmáticos médios de PHT e HPPH obtidos nos ratos submetidos ao pré-tratamento de *P. cupana* ou seu veículo, seguida de administração oral única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) no décimo quinto dia, estão demonstrados na figura 8.

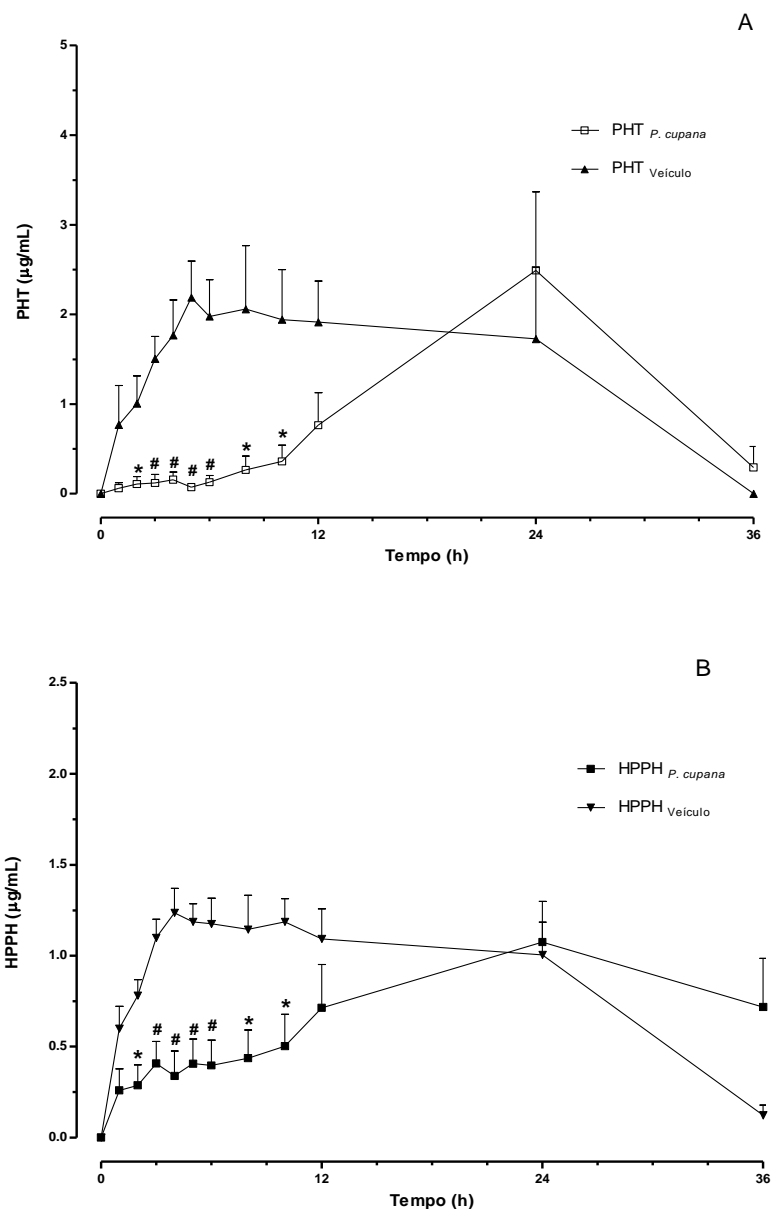


Figura 8: Perfis médios de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) (A) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (HPPH)] (B), obtidos durante um período de 36 horas, após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou o seu veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controle), seguida de administração única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*) no 15º dia. Símbolos representam os valores médios \pm erro padrão da média de 6 determinações por cada ponto de tempo ($n = 6$). * $p < 0,05$, significativamente diferente do grupo controle; # $p < 0,005$, significativamente diferente do grupo controle.

Pela observação dos perfis médios concentração plasmática-tempo do GE e GC, é notória uma diferença estatisticamente significativa (pelo menos $p < 0,05$) até às 10 horas após administração da dose de PHT, tanto para a PHT como para o HPPH, sendo que o GE apresentou concentrações consideravelmente inferiores. Neste mesmo grupo, a partir das 10 horas, verificou-se um aumento na concentração, tendo-se alcançado um pico máximo por volta das 24 horas pós-dose.

Os parâmetros farmacocinéticos calculados através de uma análise não-compartimental estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos estimados por análise não-compartimental dos perfis de concentração plasmática-tempo de fenitoína (PHT) e seu metabolito principal [5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (HPPH)], obtidos após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com extrato de *P. cupana* (821 mg/kg, *p.o.*) (grupo experimental) ou o seu veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) (grupo controle), seguida de administração única de PHT (100 mg/kg, *p.o.*), no 15º dia. Dados apresentados na forma de média ± erro padrão da média de 6 determinações por cada ponto de tempo ($n = 6$), à exceção de t_{max} , que se apresenta na forma de mediana e intervalo de valores.

PARÂMETROS	PHT _{P.CUPANA}		PHT _{VEÍCULO}	
	PHT	HPPH	PHT	HPPH
t_{max} (h) ^a	24,0 (12,0-36,0)*	24,0 (24,0-36,0)*	9,0 (1,0-24,0)	7,0 (4,0-24,0)
C_{max} (µg/mL)	3,155 ± 0,699	1,374 ± 0,120	3,826 ± 0,376	1,510 ± 0,122
AUC _{0-t} (µg.h/mL)	35,521 ± 11,073	24,892 ± 4,623	35,964 ± 5,191	28,820 ± 3,026
AUC ₀₋₁₂ (µg.h/mL)	2,732 ± 1,257 [#]	4,890 ± 1,537*	20,127 ± 3,107	12,421 ± 0,950
AUC ₀₋₂₄ (µg.h/mL)	22,261 ± 7,304*	15,616 ± 4,059	41,972 ± 4,197	25,002 ± 2,488
AUC ₀₋₃₆ (µg.h/mL)	42,632 ± 10,299	26,372 ± 4,731	52,330 ± 7,719	31,765 ± 3,412
AUC _{0-∞} (µg.h/mL)	ND	ND	ND	36,915 ± 4,177 ^b
AUC _{extrap} (%)	ND	ND	ND	14,173 ± 1,068 ^b
K_{el} (h ⁻¹)	ND	ND	ND	0,0478 ± 0,006 ^b
$t_{1/2el}$ (h)	ND	ND	ND	15,0 ± 2,0 ^b
MRT	ND	ND	ND	21,6 ± 1,3 ^b

AUC, área sobre a curva concentração-tempo; AUC_{0-t}, AUC do tempo zero até à última concentração quantificável; AUC₀₋₁₂, AUC desde o tempo zero até às 12 horas; AUC₀₋₂₄, AUC desde o tempo zero até às 24 horas; AUC₀₋₃₆, AUC desde o tempo zero até às 36 horas; AUC_{0-∞}, AUC desde o tempo zero até infinito; AUC_{extrap}, AUC extrapolada do tempo da última concentração quantificável até infinito; C_{max} , concentração máxima; K_{el} , Constante de eliminação aparente; MRT, tempo médio de residência; $t_{1/2el}$, tempo de semivida de eliminação aparente; t_{max} , tempo para atingir a C_{max} . ^a Parâmetro estimado utilizando a mediana do tempo para alcançar o pico de concentração máxima; ^b $n = 3$; * $p < 0,05$, significativamente diferente do grupo controle; [#] $p < 0,005$, significativamente diferente do grupo controle; ND - Não determinado.

Analisando os parâmetros farmacocinéticos calculados de PHT verifica-se que, à semelhança do estudo de coadministração, neste estudo de pré-tratamento o valor da mediana de t_{max} de PHT também foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) nos ratos administrados com *P. cupana* durante o pré-tratamento [24,0 (12,0-36,0)], comparando com os ratos administrados com veículo [9,0 (1,0-24,0)]. Observou-se que a C_{max} foi ligeiramente superior no GC, apesar de não ser uma diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Apesar de se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa apenas em AUC₀₋₁₂ e AUC₀₋₂₄, de forma global, existiu uma menor extensão de exposição sistémica à PHT nos ratos do GE.

De forma similar, o t_{max} do HPPH foi também estatisticamente superior ($p < 0,05$) nos ratos pertencentes ao GE e verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) no AUC₀₋₁₂.

Também neste estudo, à exceção de HPPH do GC, não foi possível caracterizar a fase de eliminação terminal dos perfis farmacocinéticos, não sendo possível estimar os parâmetros

farmacocinéticos médios dependentes desta caracterização e realizar a sua análise e comparação.

4.3 Efeitos do pré-tratamento (durante 14 dias) com *P. cupana* na massa corporal dos ratos

Na figura 9 apresenta-se o resultado das alterações de massa corporal dos ratos, após pré-tratamento com extrato de *P. cupana* ou veículo, durante 14 dias consecutivos. No caso dos ratos administrados com veículo (GC) durante o período de 14 dias, observou-se um aumento de massa corporal estatisticamente significativo ($p < 0,05$), sendo que a massa corporal média no primeiro dia de estudo era de $322,17 \pm 9,666$ g, tendo-se atingido no décimo quarto dia de estudo, uma massa corporal final média de $332,50 \pm 10,887$ g. Em contrapartida, nos ratos administrados com *P. cupana* (GE), observou-se uma perda de massa corporal, tendo-se passado de um valor inicial médio de $329,83 \pm 8,708$ g, para um valor final médio de $325,00 \pm 10,224$ g. Fazendo uma comparação a nível das alterações de massa corporal entre ambos os grupos, é observável uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,005$).

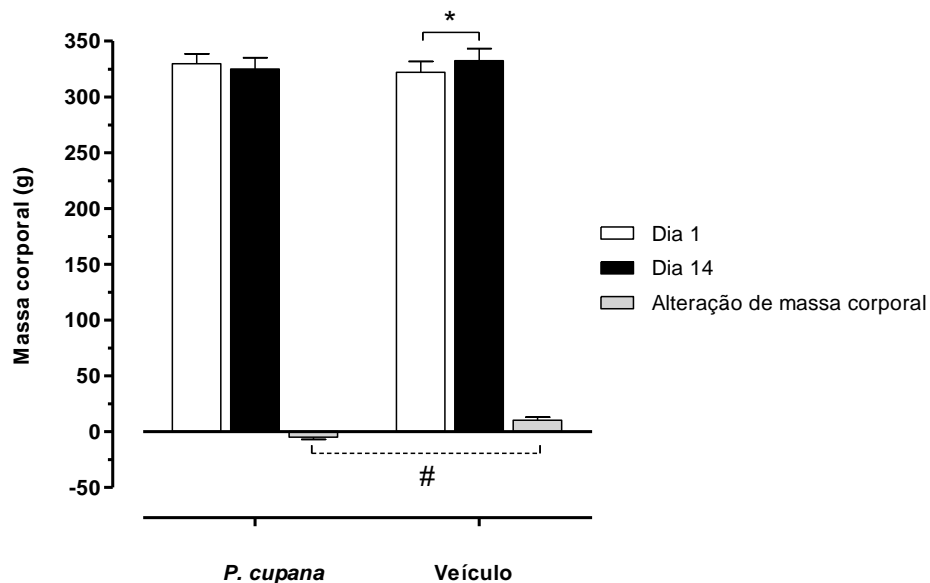


Figura 9: Efeito do extrato de *P. cupana* na massa corporal de ratos, após pré-tratamento (durante 14 dias), por via oral, com *P. cupana* (821 mg/kg/dia) ou veículo (solução aquosa de carboximetilcelulose sódica a 0,5%) ($n = 6$). * $p < 0,05$, significativamente diferente do grupo controle; # $p < 0,005$, significativamente diferente do grupo controle.

5. Discussão

Os medicamentos antiepiléticos, como é o caso da PHT, são utilizados com o principal intuito de controlar as crises epiléticas. A coadministração de outras preparações, como derivados de plantas, poderá afetar a sua farmacocinética e farmacodinâmica e, conseqüentemente, a sua eficácia e segurança. Tal ocorre devido ao facto de algumas plantas poderem estar associadas a efeitos deletérios, incluindo interações com medicamentos prescritos [45].

Devido ao uso crescente de derivados de plantas e suplementos alimentares/dietéticos pela população em geral, tem-se verificado também uma crescente necessidade de realização de estudos farmacocinéticos (maioritariamente) e farmacodinâmicos de interação planta-fármaco [56]. Lai et al. (2015) [57] reportaram uma interação entre a PHT e o sumo de noni, um remédio produzido a partir do fruto *Morinda citrifolia L.* e que leva à diminuição da concentração sérica deste anticonvulsivante, quando administrados concomitantemente. Um estudo desenvolvido por Chao et al. (2012) [58] pretendeu investigar os efeitos agudos e crónicos do rizoma de *Rheum palmatum* na farmacocinética da PHT em ratos, tendo-se demonstrado que esta planta leva à diminuição da biodisponibilidade oral do fármaco. Estudos desenvolvidos com a piperina (principal alcaloide presente em *Piper nigrum Linn* e *Piper longum Linn*) revelaram a sua capacidade para levar a alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco em questão [59,60]. À semelhança destes estudos, muitos outros têm revelado um enorme potencial de interações entre plantas, ou produtos derivados de plantas, e a PHT. Tal poderá dever-se ao facto das interações poderem ser mais significativas nos fármacos com um intervalo terapêutico estreito, como é o caso da PHT [57]. O próprio grupo de investigação elaborou anteriormente diversos estudos de interação farmacocinética planta-fármaco entre o extrato de *P. cupana* e a lamotrigina [47] (um fármaco antiepilético, à semelhança da PHT) e ainda com a amiodarona, um antiarrítmico da classe III [48]. Realizou ainda estudos de interação entre a amiodarona e outros extratos, nomeadamente *Citrus aurantium*, *Fucus vesiculosus* e *Carica papaya* [52,61,62]. Por observação destes estudos, denotou-se um potencial importante para interações por parte do extrato de *P. cupana*, tendo sido este o ponto de partida para a realização da presente dissertação de mestrado.

Neste sentido, o trabalho desenvolvido no estudo apresentado teve como intuito averiguar a possibilidade de existência de interações farmacocinéticas planta-fármaco entre o extrato de *P. cupana* (bastante utilizado em suplementos para emagrecimento) e a PHT. Para tal, desenvolveu-se um estudo em modelos *in vivo*, onde se recorreu a ratos *Wistar* machos adultos. Optou-se por este tipo de modelo, em detrimento de modelos *in vitro* porque, entre outras vantagens, tem em conta a biodisponibilidade, a qual é muitas vezes reduzida para os constituintes presentes em produtos fitoterápicos [44]; ou seja, existe uma maior probabilidade de identificação de interações nos modelos *in vitro* e, conseqüentemente, surgimento de resultados falsos positivos, daí a relevância de realizar neste contexto estudos *in vivo*. Para se analisar o efeito da *P. cupana* na farmacocinética do fármaco, determinaram-

se as concentrações de PHT e de HPPH no plasma de rato a determinados pontos no tempo, ao longo de 36 horas, recorrendo-se a um sistema HPLC-DAD.

Em todos os trabalhos de interação planta-fármaco desenvolvidos pelo grupo de investigação, foi realizado um estudo de coadministração e um de pré-tratamento durante 14 dias, tendo estes estudos prévios servido de base para o delineamento do estudo apresentado nesta dissertação.

Para que se avaliasse a possibilidade de interferência do extrato de *P. cupana* na absorção gastrointestinal da PHT, realizou-se primeiramente o estudo de coadministração. A partir deste, verificou-se que o GE, onde se realizou a administração do extrato, demorou significativamente mais tempo a atingir a sua concentração máxima (apresenta um t_{max} superior) comparativamente ao GC, quer para a PHT quer para o HPPH. Verificou-se ainda uma tendência para uma menor exposição sistémica no caso do GE, quer para a PHT quer para o HPPH (por observação de AUC_{0-12} para PHT e AUC_{0-t} , AUC_{0-12} , AUC_{0-24} e AUC_{0-36} para HPPH). Tais resultados, obtidos nestas condições experimentais, suportam a ideia de que o extrato de *P. cupana*, ou pelo menos algum dos seus componentes, interagem com a PHT no trato gastrointestinal dos ratos de forma a retardar a sua absorção e afetando a sua biodisponibilidade. A PHT, sendo um ácido fraco, como já referido anteriormente, encontra-se predominantemente na forma não-ionizada a pH fisiológico. É um fármaco bastante lipossolúvel, penetrando facilmente nas membranas através de difusão não-iónica (difusão passiva) [63]. Desta forma, será pouco provável que esta interação planta-fármaco advinha de mecanismos de competição por transportadores. Poderá, contudo, ocorrer por alterações físico-químicas (interferência na solubilidade do fármaco, adsorção, complexação, entre outros). Estudos futuros serão necessários no sentido de averiguar tais hipóteses.

Foi ainda elaborado um segundo estudo com o objetivo de verificar o efeito da administração repetida do extrato de *P. cupana*, durante 14 dias, na farmacocinética da PHT. A aplicação do estudo durante este período de tempo teve em conta o facto de as interações (quer entre fármacos quer planta-fármaco) poderem dever-se à indução enzimática e de transportadores, sendo que esta indução é dependente do tempo [47]. À semelhança do estudo de coadministração, no estudo de pré-tratamento verificou-se igualmente um t_{max} significativamente superior no GE, tanto para PHT como HPPH e ainda uma tendência para redução na extensão de exposição sistémica para PHT (como observado por AUC_{0-12} e AUC_{0-24}) e HPPH (como observado por AUC_{0-12}), denotando-se também neste estudo subcrónico um potencial para interações por parte do extrato de *P. cupana*.

Como se pode observar, os resultados obtidos no estudo de coadministração e de pré-tratamento não foram muito díspares entre si, no sentido em que em ambos os estudos se verificou uma variação estatisticamente significativa de t_{max} e na tendência de extensão de exposição sistémica entre o GC e o GE, levando a dúvidas sobre o(s) mecanismo(s) de interação envolvidos. Contudo, sabe-se que a probabilidade do extrato possuir um efeito a

nível de indução enzimática é muito baixa visto que nos estudos de pré-tratamento com *P. cupana* anteriormente realizados pelo grupo de trabalho, não se denotaram alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos estudados, não tendo sido revelado uma capacidade de indução por parte do extrato [47,48]. Curiosamente, e apesar de no presente estudo se considerar que a *P. cupana* não apresenta capacidade de indução enzimática, Williamson (2006) [64] descreve uma capacidade de indução da CYP 1A2 por parte da *P. cupana*. Apesar disso, em princípio, tal não afetará a farmacocinética da PHT, pois a CYP 1A2 não participa no metabolismo deste fármaco (a PHT é metabolizada maioritariamente pela CYP 2C9 e, em menor extensão, pela CYP 2C19) [14,15].

Existe ainda a possibilidade de as interações ocorrerem por mecanismos para além das alterações físico-químicas, visto que no estudo de pré-tratamento, mesmo existindo um intervalo de cerca de 12 horas entre a última administração do extrato e a administração da PHT, existiram alterações significativas dos parâmetros farmacocinéticos. Porém, com os dados atualmente disponíveis, é prematuro avançar com explicações mais pormenorizadas.

A partir do estudo de pré-tratamento avaliou-se, ainda, o efeito do extrato de *P. cupana* na massa corporal dos ratos, onde se verificou que, efetivamente, após o período de 14 dias de estudo, os ratos do GE sofreram uma redução de massa corporal, levando a uma diferença significativa em relação ao GC. Desta forma, o extrato demonstrou ter capacidade de controlar e suprimir o ganho de peso nos ratos. Estes resultados obtidos convergem com dados já obtidos anteriormente pelo grupo de trabalho, em que perante as mesmas condições de trabalho (pré-tratamento durante 14 dias com extrato de *P. cupana*) se obteve resultados similares [48]. Também Moreira et al. (2019) [39] estudaram o potencial anti-obesidade da *P. cupana* em ratos durante um período de 18 semanas, tendo verificado que a suplementação da dieta dos ratos com *P. cupana* levou a um menor aumento de massa corporal dos ratos. Tais resultados poderão estar relacionados com a presença de elevadas concentrações de cafeína no extrato de *P. cupana*, pois este componente tem demonstrado uma capacidade para modular o metabolismo e gasto energético e, conseqüentemente, tem revelado inúmeras ações benéficas na perda de peso e outros efeitos anti-obesidade [35,42].

Nos dois estudos realizados houve dificuldade em estimar os parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação terminal dos perfis obtidos na maioria dos grupos. Desta forma, futuramente, deverá prolongar-se o estudo no tempo e considerar mais pontos do tempo na fase de eliminação terminal do estudo, para que se consiga fazer uma melhor caracterização dos perfis farmacocinéticos.

Apesar de, a partir deste trabalho de investigação, se ter compreendido a existência de um potencial de interação entre o extrato de *P. cupana* e a PHT, serão necessários estudos futuros para compreender o mecanismo exato pelo qual ocorre tal interação. Poderão ser realizados estudos similares aos já efetuados (coadministração e pré-tratamento durante 14 dias) mas em que a administração seja realizada por via intravenosa. Tal permitiria uma

biodisponibilidade total, evitando assim uma absorção errática e permitindo perceber o impacto do extrato na biodisposição do fármaco, que não foi possível caracterizar neste estudo.

A grande maioria dos suplementos para emagrecimento presentes no mercado não são constituídos por apenas um extrato, sendo normalmente uma mistura de diversos extratos e componentes que poderão ter diversas ações sinérgicas [65]. Desta forma, seria relevante elaborar estudos de interação com a PHT, recorrendo a suplementos de emagrecimento existentes no mercado e que possuem na sua constituição extrato de *P. cupana*, visto que a população geral utiliza estes suplementos e não o extrato simples.

Como as plantas e os seus extratos são constituídos por diversos componentes, torna-se difícil perceber quais os constituintes responsáveis pela sua ação. Sendo a cafeína a principal metilxantina e substância ativa presente no extrato de *P. cupana* [26], seria ainda interessante verificar a ação da cafeína isoladamente na farmacocinética da PHT, para que se compreendesse melhor o seu papel na interação resultante deste extrato.

Sendo a PHT um anticonvulsivante, o seu local de ação alvo será o SNC. Desta forma, sugere-se a continuação deste estudo de interação, avaliando-se também de que forma a interação extrato-fármaco afeta as concentrações de fármaco no cérebro.

É importante lembrar ainda que, apesar do modelo animal ser um modelo *in vivo* e, assim, mais próximo à realidade que os modelos *in vitro*, não será correto fazer uma extrapolação direta dos resultados obtidos nos ratos para o humano, pois os seus sistemas não são totalmente idênticos. Desta forma, em fases futuras do estudo de investigação, poderão ser realizados ensaios clínicos, confirmando-se assim a existência, ou não, da interação farmacocinética entre o extrato de *P. cupana* e a PHT no homem.

6. Conclusão

Na presente dissertação de mestrado apresenta-se, pela primeira vez, a ocorrência de uma interação planta-fármaco entre o extrato de *P. cupana* e a PHT após coadministração de ambos os compostos e pré-tratamento, por 14 dias, com extrato. Destes estudos, resultou um atraso significativo no t_{max} e uma redução na extensão de exposição sistémica à PHT e seu metabolito principal. Desta forma, e tendo em conta o atraso na absorção gastrointestinal da PHT resultante da interação, considera-se prudente evitar o uso concomitante deste fármaco antiepilético e produtos medicinais que contenham na sua constituição extrato de *P. cupana* até, pelo menos, que mais estudos sejam desenvolvidos, minimizando assim o risco de ocorrência de interações.

Os resultados deste trabalho de investigação foram apresentados, em forma de póster, no IV Congresso Científico Anual do UBIPharma, decorrido na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, tendo sido premiado (ver anexo II).

7. Bibliografía

- [1] - P. Perucca, I. E. Scheffer, M. Kiley, “The management of epilepsy in children and adults”, *Medical Journal of Australia*, vol. 208, no. 5, pp. 226-233, 2018. doi: 10.5694/mja17.00951.
- [2] - A. Neligan, W. A. Hauser, and J. W. Sander, “The epidemiology of the epilepsies”, *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 107, 3rd series, chapter 6, 2012. doi: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00006-9.
- [3] - J. J. Falco-Walter, I. E. Scheffer, and R. S. Fisher, “The new definition and classification of seizures and epilepsy”, *Epilepsy Research*, vol. 139, pp. 73-79, 2018. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
- [4] - R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, N. H. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé, J. Peltola, E. R. Perez, I. E. Scheffer, S. M. Zuberi, “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology”, *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 522-530, 2017. doi: 10.1111/epi.13670.
- [5] - M. Manford, “Recent advances in epilepsy”, *Journal of Neurology*, 2017. doi: 10.1007/s00415-017-8394-2.
- [6] - R. A. Fernandez, C. Corrêa, M. M. Bianchin, and I. D. S. Perry, “Anthropometric profile and nutritional intake in patients with epilepsy”, *Nutrición Hospitalaria*, vol. 32, no. 2, pp. 817-822, 2015. doi: 10.3305/nh.2015.32.2.9205.
- [7] - R. Arya, C. W. Gillespie, A. Cnaan, M. Devarajan, P. Clark, S. Shinnar, A. A. Vinks, K. M. T. A. Glauser, “Obesity and overweight as CAE comorbidities and differential drug response modifiers”, *Neurology*, vol. 86, pp. 1-9, 2016. doi: 10.1212/wnl.0000000000002611.
- [8] - G. M. A. S. Tedrus, S. M. Screbenich, and T. B. N. Santos, “Correlation between clinical and cognitive aspects and nutritional indicators of elderly patients with new-onset epilepsy”, *Epilepsy & Behavior*, vol. 85, pp. 105-109, 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.041.
- [9] - L.D.Ladino, L. Hernández-Ronquillo, J. F. Téllez-Zenteno, “Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy”, *Epileptic Disorders*, vol. 16, no. 3, pp. 343-353, 2014. doi: 10.1684/epd.2014.0677.
- [10] - E. Ben-Menachem, “Weight issues for people with epilepsy - A review”, *Epilepsia*, vol. 48, pp. 42-45, 2007. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01402.x.
- [11] - V. Biton, “Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy”, *CNS Drugs*, vol. 17, no. 11, pp. 781-791, 2003. doi: 10.2165/00023210-200317110-00002.

- [12] - C. Hinnell, J. Williams, A. Metcalfe, S. B. Patten, R. Parker, S. Wiebe, N. Jetté, “Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions - A national population-based study”, *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 853-861, 2010. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02477.x.
- [13] - J. M. Keppel Hesselink and D. J. Kopsky, “Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action”, *Journal of Neurology*, vol. 264, no. 8, pp. 1617-1621, 2017. doi: 10.1007/s00415-017-8391-5.
- [14] - F. J. E. Vajda and M. J. Eadie, “The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs”, *Epileptic Disorders*, vol. 16, no. 4, pp. 395-408, 2014. doi:10.1684/epd.2014.0704.
- [15] - B. W. Abou-Khalil, MD, and FAAN, “Antiepileptic drugs”, *Continuum Journal*, vol. 22, no. 1, pp. 132-156, 2016. doi: 10.1212/con.0000000000000289.
- [16] - B. Guldiken, J. Rémi, and S. Noachtar, “Cardiovascular adverse effects of phenytoin”, *Journal of Neurology*, pp. 861-870, 2016. doi: 10.1007/s00415-015-7967-1.
- [17] - V. Franco and E. Perucca, “CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects”, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, vol. 11, no. 8, pp. 1269-1279, 2015. doi: 10.1517/17425255.2015.1053463.
- [18] - National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Phenytoin, CID=1775. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenytoin>. (consultado a 20/06/2019).
- [19] - P. J. Neuvonen, “Bioavailability of phenytoin: clinical pharmacokinetic and therapeutic implications”, *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 4, pp. 91-103, 1979.
- [20] - S. Craig, “Phenytoin poisoning”, *Neurocritical Care*, vol. 33, pp. 161-170, 2005. doi: 10.1385.
- [21] - R. Dagenais, K. J. Wilby, H. Elewa, and M. H. H. Ensom, “Impact of genetic polymorphisms on phenytoin pharmacokinetics and clinical outcomes in the middle east and north africa region”, 2017. doi: 10.1007/s40268-017-0195-7.
- [22] - M. J. Brodie, “Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy”, *CNS Drugs*, vol. 31, no. 7, pp. 527-534, 2017. doi: 10.1007/s40263-017-0441-0.
- [23] - R. L. Macdonald and K. M. Kelly, “Antiepileptic drug mechanisms of action”, *Epilepsia*, vol. 36, 1995. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb05996.x.
- [24] - A. Richens, “Clinical pharmacokinetics of phenytoin”, *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 4, no. 3, pp. 153-169, 1979.
- [25] - Y. C. Kim, H. E. Kang, and M. G. Lee, “Pharmacokinetics of phenytoin and its metabolite, 4'-HPPH, after intravenous and oral administration of phenytoin to diabetic rats

induced by alloxan or streptozotocin”, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, vol. 28, no. 3, pp. 51-61, 2008. doi: 10.1002/bdd.591.

[26] - F. C. Schimpl, J. F. Silva, J. F. C. Gonçalves, and P. Mazzafera, “Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 150, no. 1, pp. 14-31, 2013. doi: 10.1016/j.jep.2013.08.023.

[27] - L. L. Marques, E. D. F. Ferreira, M. N. Paula, T. Klein, J. C. P. Mello, “*Paullinia cupana*: a multipurpose plant - a review”, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 29, no. 1, pp. 77-110, 2019. doi: 10.1016/j.bjp.2018.08.007.

[28] - N. Dalonso and C. L. D. O. Petkowicz, “Guarana powder polysaccharides: characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction”, *Food Chemistry*, vol. 134, no. 4, pp. 1804-1812, 2012. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.03.088.

[29] - L. Hamerski, G. V. Somner, and N. Tamaio, “*Paullinia cupana* Kunth (Sapindaceae): A review of its ethnopharmacology , phytochemistry and pharmacology”, *Journal of Medicinal Plants Research*, vol. 7, no. 30, pp. 2221-2229, 2013. doi: 10.5897/jmpr2013.5067.

[30] - C. C. Krewer, E. E. Ribeiro, E. A. M. Ribeiro, R. N. Moresco, M. I. U. M. Rocha, G. F. F. S. Montagner, M. M. Machado, K. Viegas, E. Brito, I. B. M. Cruz, “Habitual intake of guaraná and metabolic morbidities : an epidemiological study of an elderly amazonian population”, *Phytotherapy Research*, vol. 25, pp. 1367-1374, 2011. doi: 10.1002/ptr.3437.

[31] - G. S. Silva, K. M. Canuto, P. R. V. Ribeiro, E. S. Brito, M. M. Nascimento, G. J. Zocolo, J. P. Coutinho, R. M. Jesus, “Chemical profiling of guarana seeds (*Paullinia cupana*) from different geographical origins using UPLC-QTOF-MS combined with chemometrics”, *Food Research International*, vol. 102, pp. 700-709, 2017. doi: 10.1016/j.foodres.2017.09.055.

[32] - K. N. Machado, A. A. Freitas, L. H. Cunha, A. A. G. Faraco, R. M. Pádua, F. C. Braga, C. D. Vianna-Soares, R. O. Castilho, “A rapid simultaneous determination of methylxantines and proanthocyanidins in Brazillian guaraná (*Paullinia cupana* Kunth)”, *Food Chemistry*, vol. 239, pp. 180-188, 2018. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.06.089.

[33] - N. Smith and A. L. Atroch, “Guaraná’s journey from regional tonic to aphrodisiac and global energy drink”, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 279-282, 2010. doi: 10.1093/ecam/nem162.

[34] - J. Monteiro, M. G. Alves, P. F. Oliveira, and B. M. Silva, “Pharmacological potential of methylxanthines: retrospective analysis and future expectations”, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, pp. 1-29, 2018. doi: 10.1080/10408398.2018.1461607.

[35] - M. Pendleton, S. Brown, C. Thomas, and B. Odle, “Potential toxicity of caffeine when used as a dietary supplement for weight loss”, *Journal of Dietary Supplements*, vol. 9, no. 4, pp. 293-298, 2012. doi: 10.3109/19390211.2012.758215.

- [36] - M. Spinella, "Herbal medicines and epilepsy: the potential for benefit and adverse effects", *Epilepsy & Behavior*, vol. 2, pp. 524-532, 2001. doi: 10.1006/ebch.2001.0281.
- [37] - C. F. Haskell, F. L. Dodd, E. L. Wightman, and D. O. Kennedy, "Behavioural effects of compounds co-consumed in dietary forms of caffeinated plants", *Nutrition Research Reviews*, vol. 26, no. 1, pp. 49-70, 2013. doi: 10.1017/s0954422413000036.
- [38] - W. P. Lima L. C. Carnevali Jr, R. Eder, L. F. Costa Rosa, E. M. Bacchi, and M. C. Seelaender, "Lipid metabolism in trained rats: effect of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) supplementation," *Clinical Nutrition*, vol. 24, no. 6, pp. 1019-1028, 2005. doi: 10.1016/j.clnu.2005.08.004.
- [39] - R. C. Bortolin, A. R. Vargas, V. de Miranda Ramos, J. Gasparotto, P. R. Chaves, C. E. Schnorr, K. da Boit Martinello, A. K. Silveira, H. M. Gomes, T. K. Rabelo, M. S. Grunwald, R. Ligabue-Braun, D. P. Gelain, and J. C. F. Moreira, "Guarana supplementation attenuated obesity, insulin resistance, and adipokines dysregulation induced by a standardized human Western diet via brown adipose tissue activation", *Phytotherapy Research*, vol. 33, no. 5, pp. 1394-1403, 2019. doi: 10.1002/ptr.6330.
- [40] - N. D. S. Lima, E. P. Numata, L. M. S., Mesquita, P. H. Dias, W. Vilegas, A. Gambero, and M. L. Ribeiro, "Modulatory effects of guarana (*Paullinia cupana*) on adipogenesis", *Nutrients*, vol. 9, no. 6, E. 365, 2017. doi: 10.3390/nu9060635.
- [41] - N. D. S. Lima, C. R. E. P. Caria, A. Gambero, and M. L. Ribeiro, "The effect of Guarana (*Paullinia cupana*) on metabolic and inflammatory parameters in adult male mice programmed by maternal obesity", *European Journal of Nutrition*, vol. 58, no. 2, pp. 765-774. 2019. doi: 10.1007/s00394-018-1686-1.
- [42] - N. D. S. Lima, L. Teixeira, A. Gambero, and M. L. Ribeiro, "Guarana (*Paullinia cupana*) stimulates mitochondrial biogenesis in mice fed high-fat diet", *Nutrients*, vol. 10, no. 2, E. 165, 2018. doi: 10.3390/nu10020165.
- [43] - N. Samuels, Y. Finkelstein, S. R. Singer, and M. Oberbaum, "Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs," *Epilepsia*, vol. 49, no. 3, pp. 373-380, 2008. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01379.x.
- [44] - R. Venkataramanan, B. Komoroski, and S. Strom, "In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions", *Life Sciences*, vol. 78, no. 18, pp. 2105-2115, 2006. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.021.
- [45] - A. A. Izzo and E. Ernst, "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review", *Drugs*, vol. 69, no. 13, pp. 1777-1798, 2009. doi: 10.2165/11317010-000000000-00000.
- [46] - "Directiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de Setembro de

2010 relativa à protecção dos animais utilizados para fins científicos,” *Jornal Oficial da União Europeia*, 2010.

[47] - S. Ventura, M. Rodrigues, A. Falcão, and G. Alves, “Effects of *Paullinia cupana* extract on lamotrigine pharmacokinetics in rats: a herb-drug interaction on the gastrointestinal tract with potential clinical impact”, *Food and Chemical Toxicology*, vol. 115, pp. 170-177, 2018. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.011.

[48] - M. Rodrigues, G. Alves, N. Lourenço, and A. Falcão, “Herb-drug interaction of *Paullinia cupana* (guarana) seed extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats”, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, 2012. doi: 10.1155/2012/428560.

[49] - U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research, “Guidance for industry and reviewers - estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers”, 2005. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers> (consultado a 05/03/2019)

[50] - E. Machholz, G. Mulder, C. Ruiz, B. F. Corning, and K. R. Pritchett-Corning, “Manual restraint and common compound administration routes in mice and rats”, *Journal of Visualized Experiments*, no. 67, pp. 1-8, 2012. doi: 10.3791/2771.

[51] - L. C. Chen, M. H. Chou, M. F. Lin, and L. L. Yang, “Effects of paeoniae radix, a traditional Chinese medicine, on the pharmacokinetics of phenytoin”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 26, no. 4, pp. 271-278, 2001. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00351.x.

[52] - M. Rodrigues, G. Alves, and A. Falcão, “Investigating herb-drug interactions: the effect of *Citrus aurantium* fruit extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, vol. 60, pp. 153-159, 2013. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.041.

[53] - “ICH Harmonised Tripartite Guideline- Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals”, vol. 3, no. June, 2009. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (consultado a 05/03/2019)

[54] - A. Ferreira, M. Rodrigues, A. Falcão, and G. Alves, “A Rapid and sensitive HPLC-DAD assay to quantify lamotrigine, phenytoin and its main metabolite in samples of cultured HepaRG cells”, *Journal of Chromatographic Science*, vol. 54, no. 8, pp. 1352-1358, 2016. doi: 10.1093/chromsci/bmw088.

- [55] - J. R. Johnson and S. Analytical, "Methods for handling concentration values below the limit of quantification in PK studies", *PhUSE US Connect 2018*, pp. 1-9, 2018.
- [56] - J. G. Choi, S. M. Eom, J. Kim, S. H. Kim, E. Huh, H. Kim, Y. Lee, H. Lee, and M. S. Oh "A comprehensive review of recent studies on herb-drug interaction: a focus on pharmacodynamic interaction", *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, vol. 22, no. 4, pp. 262-279, 2016. doi: 10.1089/acm.2015.0235.
- [57] - Y.-C. Kang, M.-H. Chen, and S.-L. Lai, "Potentially unsafe herb-drug interactions between a commercial product of noni juice and phenytoin - a case report", *Acta Neurologica Taiwanica*, vol. 24, no. 2, pp. 43-46, 2015.
- [58] - Y. Chi, S. Juang, W. K. Chui, Y. Hou, and P. L. Chao, "Acute and chronic administrations of *Rheum palmatum* reduced the bioavailability of phenytoin in rats: a new herb-drug interaction", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, 2012. doi: 10.1155/2012/701205.
- [59] - G. B. Dudhatra, S. K. Mody, M. M. Awale, H. B. Patel, C. M. Modi, A. Kumar, D. R. Kamani, and B. N. Chauhan "A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers", *The Scientific World Journal*. vol. 2012, 2012. doi: 10.1100/2012/637953.
- [60] - Z. Hu, X. Yang, P. C. L. Ho, S. Y. Chan, P. W. S. Heng, E. Chan, W. Duan, H. L. Koh and S. Zhou "Herb-drug interactions a literature review", *Drugs*, vol. 65, no. 9, pp. 1239-1282, 2005.
- [61] - M. Rodrigues, G. Alves, J. Abrantes, and A. Falcão, "Herb-drug interaction of *Fucus vesiculosus* extract and amiodarone in rats: a potential risk for reduced bioavailability of amiodarone in clinical practice", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 52, pp. 121-128, 2013. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.012.
- [62] - M. Rodrigues, G. Alves, J. Francisco, A. Fortuna, and A. Falcão, "Herb-drug pharmacokinetic interaction between *Carica papaya* extract and amiodarone in rats", *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 17, no. 3, pp. 302-315, 2014.
- [63] - G. L. Jones, G. H. Wimbish, and W. E. McIntosh, "Phenytoin: basic and clinical pharmacology", *Anesthesia and Analgesia*, vol. 62, no. 8, p. 784, 1983.
- [64] - E. M. Williamson, "Interactions between herbal and conventional medicines: the role of cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein", *Pharmacologyonline*, vol. 2, pp. 200-205, 2006.
- [65] - P. A. Sharpe, M. L. Granner, J. M. Conway, B. E. Ainsworth, and M. Dobre, "Availability of weight-loss supplements: results of an audit of retail outlets in a southeastern city", *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 106, no. 12, pp. 2045-2051, 2006. doi: 10.1016/j.jada.2006.09.014.

Capítulo II. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária é um local especial para o farmacêutico, onde o contacto com o utente é privilegiado. Neste estabelecimento, para além de se fazer uma cedência de medicamentos, o farmacêutico deve assumir um papel de promoção da saúde e bem-estar do utente e ainda promover uma educação para a saúde.

Devido a estas amplas vertentes da farmácia comunitária, verifica-se a importância da realização de um estágio nesta área, permitindo aos estudantes e futuros farmacêuticos, aplicar e consolidar os diversos conhecimentos que foram sendo adquiridos ao longo dos anos do curso, para que possam estar preparados para o mundo profissional, após terminada esta etapa de estudos.

O relatório que se apresenta de seguida é relativo ao período de estágio curricular que tive oportunidade de realizar na Farmácia Líbia (FL), em Lisboa, entre 21 de janeiro e 5 de abril de 2019.

2. Caracterização e organização da Farmácia

A FL é uma das farmácias que se localiza na Avenida da Igreja, em Alvalade, Lisboa. Esta é uma parte da cidade bastante movimentada, que integra desde zonas comerciais locais, residências e zonas turísticas, a centros médicos e de análises clínicas. Apesar de se verificar claramente uma maior afluência de população mais idosa à farmácia, o público em geral acaba por ser bastante heterogéneo.

A natureza bairrista que caracteriza esta zona manifesta-se numa acentuada fidelização dos utentes e presença regular na farmácia, sendo notória uma grande proximidade e cumplicidade entre os utentes e profissionais de saúde. Os utentes, na sua maioria, possuem uma ficha de cliente onde se faz o registo da medicação anteriormente adquirida, o que permite um melhor acompanhamento farmacoterapêutico.

A FL encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira, das 9.00 h até às 19.00 h, sem interrupção para almoço. Ao sábado está aberta até às 14.00 h e encontra-se encerrada aos domingos. Fica de serviço a cada dois meses, havendo uma rotatividade entre as diversas farmácias do município.

Esta é uma farmácia pertencente à Associação das Farmácias de Portugal (AFP) e não pertence à rede das Farmácias Portuguesas, não possuindo o cartão associado a estas - Cartão Saúde. Contudo, possui um cartão próprio que funciona, à semelhança do cartão Saúde, por acumulação de pontos.

2.1 Instalações gerais

Para que o farmacêutico tenha facilidade em realizar as suas atividades diárias, com o intuito de satisfazer as necessidades do utente, é necessário que a farmácia possua as infraestruturas adequadas e informações apropriadas [1].

A FL tem acesso direto para a avenida principal de Alvalade que possui bastante movimento, o que se reflete e beneficia a afluência à farmácia. No exterior da FL é visível um símbolo “cruz verde”, um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA LIBIA” e ainda uma placa exterior que possui o nome da farmácia e da diretora técnica (DT) (Dra. Sílvia Cid). Encontra-se ainda, de forma visível, o horário de funcionamento da farmácia e a informação relativa às farmácias em regime de serviço permanente/disponibilidade e a respetiva localização [1,2].

A fachada está bem conservada e limpa e possui duas montras de vidro, onde se disponibilizam as informações úteis e necessárias aos utentes. Estas são ainda utilizadas como montras publicitárias, onde são expostos produtos mais específicos consoante a sazonalidade e onde se realizam campanhas publicitárias de certas marcas e montras temáticas. Servem também para anúncio de rastreios e campanhas de sensibilização.

Tive a oportunidade de colaborar na elaboração de diversas montras temáticas (dia de S. Valentim e Carnaval), o que me permitiu denotar que todos os produtos expostos são estrategicamente pensados para que, não só se integrem na temática escolhida, mas também para que demonstrem a ampla gama de diferentes produtos que se poderá encontrar na farmácia.

No interior da farmácia, é visível uma placa com o nome da DT (à semelhança do exterior da farmácia, como já referido) e divulgação dos diversos serviços farmacêuticos prestados, com os respetivos preços, que estão de acordo com as exigências apresentadas na legislação atual [3]. Está ainda visível a informação sobre a existência do livro de reclamações.

A FL está de acordo com a legislação atualmente em vigor, visto que possui 5 áreas distintas que são obrigatórias e que deverão ser independentes entre si: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado [2,4]. Para além destas divisões exigidas por lei, a FL possui ainda outras divisões facultativas, nomeadamente, um gabinete da direção técnica, uma zona de receção de encomendas e armazenamento e por fim, um local de descanso dos funcionários anexo ao vestiário. Estas áreas que compõem a farmácia estão divididas em 2 pisos distintos.

De forma geral, a FL tem uma ótima iluminação (quer natural, quer artificial) e são mantidas as condições de humidade e temperatura ótimas para a boa conservação dos produtos farmacêuticos. Para tal, existem 3 termo-higrómetros na farmácia, localizados na zona de atendimento, frigorífico e armazém, para que haja um controlo mensal da humidade e temperatura.

Na FL estão implementados sistemas de segurança, como por exemplo, câmaras de vigilância, sistemas de alarme contra incêndios e extintores, para que se garanta um ambiente mais seguro, não só para os utentes como para os profissionais de saúde.

2.1.1 Sala de atendimento ao público

A sala de atendimento comporta uma zona de espera espaçosa e agradável que possui cadeiras para que os utentes/acompanhantes possam aguardar pela sua vez. Ao alcance dos utentes, encontram-se lineares protegidos com vitrines de vidro, onde estão dispostos diversos produtos de dermocosmética (A-derma[®], Bioderma[®], Uriage[®], entre outros), produtos capilares (Phyto[®], Ducray[®], Klorane[®]) e puericultura (Mustela[®], NUK[®], Chicco[®], Philips Avent[®]), que estão organizados por marcas. Existe ainda um linear, já mais próximo dos balcões de atendimento, onde estão expostos alguns suplementos alimentares (Centrum[®], MentalAction[®], Bioactivo[®], entre outros) e medicamentos homeopáticos.

Nesta zona, existe à disposição dos utentes, uma balança e um medidor de pressão arterial, sendo que ambos os aparelhos são automáticos. O uso destes aparelhos é gratuito (encontram-se na listagem de serviços farmacêuticos que está visível aos utentes, perto dos lineares), estando completamente disponíveis aos utentes.

Na zona de atendimento, existem 6 balcões que estão divididos fisicamente entre si para permitir maior privacidade no atendimento, deixando o utente mais confortável. Em cada balcão, estão expostos produtos em campanha (com promoções e descontos), mas não de forma a que dificultem a comunicação entre o profissional de saúde e o utente.

Na zona anterior aos postos de atendimento, voltam a existir lineares bem visíveis aos utentes, onde se encontram, novamente organizados por marcas, produtos de dermocosmética (Caudalie[®], Lierac[®], Vichy[®], Avène[®], Filorga[®], Jowaé[®]). Na parte inferior a estes lineares encontram-se armários fechados, onde são armazenados medicamentos homeopáticos, produtos de higiene oral e alguns cosméticos.

É de referir ainda que, na parte inferior de cada balcão, encontram-se gavetas que possuem medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), ou seja, de venda livre, consoante a época sazonal, permitindo um atendimento mais rápido e facilitado ao utente. Durante o estágio, encontravam-se nestas gavetas medicamentos para o tratamento sintomático de estados gripais e constipações (Cêgripe[®] e Ilvico[®]), incluindo para a dor de garganta (Strepsils[®]), tosse produtiva ou seca (Bisolvon[®] e Bisoltussin[®] pastilhas), entre outros.

2.1.2 Gabinete de atendimento personalizado

Quando há necessidade de um atendimento mais confidencial e privado, ou quando se pretende realizar um dos serviços farmacêuticos disponibilizados pela farmácia, à exceção da pesagem e medição da pressão arterial, o utente é encaminhado para o gabinete de atendimento personalizado, para que se assegure uma maior comodidade ao utente. No gabinete, encontram-se os equipamentos, devidamente validados e calibrados, e materiais necessários à medição de parâmetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos e glicémia). Existem ainda as condições ideais à administração de vacinas e injetáveis. Após a prestação de um destes serviços, é feito um registo da sua realização. Nesta divisão são também realizadas, semanalmente, as consultas de nutrição e, mensalmente, as de podologia.

No gabinete encontra-se um armário com bibliografia indispensável numa farmácia comunitária, apresentando documentos como, Farmacopeia Portuguesa IX, Formulário Galénico Português, Prontuário Terapêutico, entre outros [2,5]. Estão também armazenados documentos importantes relativos às devoluções, medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), medicamentos manipulados (MM) e matérias-primas.

2.1.3 Área de receção de encomendas e armazenamento

Após a área de atendimento ao público, apresenta-se a área destinada à receção das banheiras de medicamentos provenientes dos três fornecedores da FL. Esta área está provida de um computador, impressoras e sensor de leitura ótica, para permitir a leitura e entrada dos diversos produtos na farmácia.

Após receção e registo dos produtos, estes são armazenados nas gavetas deslizantes, que se encontram também nesta área. Os medicamentos são arrumados respeitando o princípio *First Expired, First Out* (FEFO) e encontram-se agrupados em: comprimidos e cápsulas, gotas, injetáveis, xaropes, ampolas e produtos de uso externo. Tem-se também em conta a ordem alfabética, dosagem e tamanho. É importante referir que os MEP não são armazenados separadamente, encontrando-se nas gavetas à semelhança dos restantes medicamentos e de forma indistinta. Os medicamentos excedentes ou que não têm lugar nestas gavetas deslizantes são armazenados no armazém.

Também nesta área, existe um armário exclusivamente para as pomadas e outro para suplementos alimentares, produtos fitoterápicos e produtos veterinários, ambos organizados também por ordem alfabética. Existem ainda prateleiras dedicadas a lancetas, produtos para tratamento de piolhos e gavetas para arrumação de seringas, emplastros, adesivos, entre outros.

Produtos termolábeis, como por exemplo as insulinas e vacinas, são armazenados no frigorífico, que se encontra a uma temperatura controlada por um termo-higrómetro, para que se permita a sua boa conservação.

2.1.4 Gabinete da direção técnica

Este é o espaço onde são exercidas as funções de gestão e administração da farmácia, possuindo equipamento necessário para tal, nomeadamente um computador, impressora, fax e telefone.

2.1.5 Armazém

Localiza-se no piso inferior ao da farmácia. É neste local onde são armazenados os medicamentos excedentes ou que não têm lugar nas gavetas deslizantes. Existe também nesta zona, um frigorífico com o intuito de armazenar medicamentos termolábeis que não têm lugar no frigorífico do piso 0, já referido anteriormente.

No armazém, recorre-se à mesma estratégia de arrumação dos medicamentos utilizada nas gavetas deslizantes. De forma geral, o armazém está organizado por áreas distintas nomeadamente: produtos de puericultura, podologia, ostomia, de seguida os medicamentos e por fim, dispositivos médicos e dermocosmética. Existe ainda uma pequena área composta por bibliografia complementar à presente no gabinete de atendimento personalizado.

Neste local são garantidas as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação que respeitem as exigências específicas, tanto dos medicamentos, como dos restantes produtos farmacêuticos, produtos químicos, matérias-primas e materiais de embalagem.

2.1.6 Laboratório

É no laboratório da farmácia onde se executam todas as operações relacionadas com os MM nomeadamente, a sua preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo. Para tal, são respeitadas as normas necessárias para a preparação de MM, apresentadas nas Boas Práticas para a preparação de manipulados [6]. O laboratório é ainda o local onde se faz a recuperação de preparações extemporâneas, como por exemplo, suspensões orais de antibióticos a partir de pós.

Apesar de ser um laboratório de pequenas dimensões, a sua área é suficiente para que não se corra o risco de contaminação durante as operações de preparação. Este é também um espaço que possui uma boa iluminação e ventilação e ainda temperatura e humidade adequadas.

O laboratório é composto por uma bancada cuja superfície é lisa e de fácil limpeza, armários onde são armazenadas as matérias-primas (estão organizadas por ordem alfabética) e os materiais/equipamentos laboratoriais de presença obrigatória, segundo a deliberação nº 1500/2004, 7 de dezembro [7]. Existe ainda um local específico para limpeza de material laboratorial.

Os aparelhos de medida existentes são calibrados periodicamente, para que se assegure a exatidão das medidas executadas. Estes controlos periódicos são devidamente registados.

2.2 Recursos humanos

O bom funcionamento de uma farmácia é muito influenciado pela dinâmica de trabalho dos elementos que a constituem. A FL é composta por uma equipa jovem, motivada, muito atenta, sempre pronta a ensinar e ajudar, refletindo-se na boa disposição e dinâmica que existe, quer entre os vários elementos da equipa quer com os próprios utentes. Cada elemento tem funções bem determinadas e delimitadas, estando exposto na farmácia um organigrama com todos os seus colaboradores organizados consoante as suas responsabilidades. Diariamente, nesta farmácia estão presentes os seguintes elementos:

- Farmacêutica DT (Dra. Sílvia Cid);
- Farmacêutica adjunta;
- Farmacêuticas (duas);
- Técnico de farmácia;
- Responsável pela receção e gestão das encomendas;
- Responsável pelas entregas ao domicílio;
- Auxiliar de limpeza/arrumação.

Para além destes elementos, fazem parte ainda da equipa uma nutricionista e uma podologista. A DT é responsável pela gestão técnica da farmácia, pela sua coordenação geral, dinamização, entre outros. A gerência da farmácia pertence à Dra. Helena Cajada e Dra. Teresa Cajada que têm como principal tarefa a gestão de *stocks* e a sua aquisição.

É de referir que todos os farmacêuticos e colaboradores estão devidamente identificados, através do uso de um cartão contendo o nome e título profissional.

2.3 Equipamentos e sistema informático

Para se garantir o bom funcionamento da farmácia e facilitar a execução das suas diferentes atividades, é preciso garantir que estão presentes no estabelecimento todos os equipamentos necessários para tal. É essencial que estes estejam em bom estado de funcionamento, requerendo-se uma manutenção periódica e, quando aplicável, uma calibração [1]. Estes controlos são devidamente registados.

O sistema informático na farmácia comunitária é uma mais-valia, visto que permite uma dispensa mais rápida, facilitada e com menos erros. Permite ainda um maior controlo e acompanhamento farmacoterapêutico do doente e contribui também noutras vertentes da farmácia, nomeadamente, para que haja uma melhor gestão e controlo administrativo e financeiro.

Na FL, o programa utilizado é o *SPharm*, pertencente à Softreis. Este é um *software* de gestão de farmácia cujo funcionamento está orientado para aumentar a produtividade e minimizar o tempo em cada tarefa, facilitando as tarefas rotineiras [8]. O *SPharm* permite, entre outras funcionalidades, fazer a receção, registo e gestão das encomendas; gerar e controlar fichas dos artigos; gestão e otimização de vendas, *stocks*, prazos de validade e devoluções; organização da faturação. Permite ainda que se crie uma ficha de cliente (é assegurada a proteção e confidencialidade de dados), onde fica registado todo o historial de medicação e produtos adquiridos na farmácia, permitindo um melhor aconselhamento ao utente.

Durante o estágio tive a oportunidade de trabalhar com este programa informático nas suas diversas vertentes, quer no atendimento ao público, quer na receção de encomendas, devoluções, entre outras atividades. Tal, permitiu-me compreender a importância da existência de um sistema informático nas farmácias, visto que facilita e agiliza certas tarefas, permitindo ao profissional de saúde dedicar mais tempo ao utente e a outras atividades.

3. Informação e documentação científica

Numa sociedade cada vez mais informada e atualizada, em que o acesso à informação é muito facilitado e rápido, revela-se de extrema importância que os profissionais de saúde se mantenham bem informados, de forma a responderem fácil e rapidamente às necessidades dos utentes. Devem assim existir na farmácia meios, quer físicos quer eletrónicos, que permitam aos profissionais de saúde acederem à informação necessária para que possam desenvolver o seu conhecimento e, por conseguinte, instruir da melhor forma o utente.

Na FL existe uma biblioteca atualizada e organizada que está disponível e é de livre acesso a todos os profissionais de saúde pertencentes à farmácia. Nesta biblioteca é possível encontrar a Farmacopeia Portuguesa IX, Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português, Martindale: *The Complete Drug Reference*, informação sobre produtos homeopáticos, entre outros.

Durante a cedência de medicamentos, através do *SPharm*, o farmacêutico tem acesso ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), onde consegue consultar informação sobre a posologia, interações medicamentosas, precauções e contra-indicações à utilização do medicamento. Tendo todos os computadores livre acesso à internet, o farmacêutico poderá ainda recorrer a esta ferramenta para esclarecer qualquer outra dúvida adicional.

Frequentemente, ao longo do estágio, deparei-me com a necessidade de aceder ao *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, I.P. - INFARMED, tendo-me sido útil este livre acesso.

Para facilitar a integração do estagiário e a sua transição para o mundo do trabalho, a FL tem preparado um *dossier* com informações que facilitam o conhecimento dos pontos-chave de uma farmácia e também que contribuem para que os atendimentos aos utentes sigam um certo padrão. Possui ainda informação geral sobre certos medicamentos e doenças, ajudando à fundamentação dos aconselhamentos dos estagiários.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O farmacêutico tem um importante papel no sistema de saúde, apresentando uma relação de grande proximidade e cumplicidade com o doente. As suas funções e responsabilidades são centradas no doente, tendo como objetivo responder às suas necessidades relacionadas com medicamentos, para que se verifique uma melhoria de qualidade de vida. Tendo em conta que a farmácia comunitária é um local com uma enorme diversidade de produtos, é importante que o farmacêutico esteja bem informado e esclarecido sobre os diferentes conceitos relacionados com estes, sabendo diferenciá-los.

Um medicamento é 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 [9]. Um medicamento genérico, por sua vez, será um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância(s) ativa(s), a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados [9].

Os MEP são substâncias que têm um impacto em todo o organismo, podendo levar a um efeito depressor ou estimulante. Por serem substâncias alvo de abuso e atos ilícitos, são altamente regulamentadas [10]. Nas tabelas I a II anexas ao decreto-lei nº 15/1993, de 22 de janeiro, estão presentes os diversos estupefacientes e psicotrópicos [11].

Na FL existe uma grande diversidade de medicamentos homeopáticos, que são medicamentos obtidos a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios [9].

Na FL são ainda preparados e dispensados MM, que poderão ser um preparado oficial ou uma fórmula magistral. Um preparado oficial é um 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. Em contrapartida, uma fórmula magistral é qualquer medicamento preparado segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado [6,9,12].

Relativamente aos dispositivos médicos, estes são qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado individualmente ou em combinação, que tenha como objetivo o diagnóstico, prevenção, controlo ou tratamento, mas que estes não sejam obtidos por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, apesar da sua função poder ser apoiada por esses meios [13].

5. Aprovisionamento e armazenamento

5.1 Fornecedores e gestão de existências dos produtos

A FL tem como fornecedores o Botelho e Rodrigues, Lda. (adiante descrito apenas como Botelho), OCP Portugal e Alliance Healthcare SA, sendo o primeiro o principal. Todos os três fornecedores têm diferentes horários de entrega, permitindo a satisfação de necessidades pontuais que vão surgindo ao longo do dia e sendo, por vezes, esse o motivo de escolha entre os três. Enquanto o Botelho faz entregas três vezes por dia, os outros dois fornecedores fazem apenas duas entregas.

Relativamente às encomendas, as de grande volume são efetuadas pelas proprietárias da farmácia. Contudo, no final de cada dia, a DT e a farmacêutica adjunta efetuam as encomendas diárias, através do programa *SPharm*, tendo em conta os *stocks* dos diversos produtos existentes na farmácia e os seus pontos de encomenda (PE).

O controlo e gestão de *stocks* é essencial numa farmácia para que se consiga satisfazer as necessidades dos utentes sem que se comprometa a farmácia a nível financeiro. Este controlo é possível pois o programa informático possui uma ficha para cada produto que engloba informações como: as existências atuais do produto, os *stocks* máximos e mínimos e o histórico de vendas. No final de cada dia, o *software* elabora uma “proposta de encomenda” que se baseia nos produtos que atingiram os *stocks* mínimos (ou seja, que atingiram o PE) e os que tiveram saída ao longo do dia. Desta forma, na preparação da encomenda, a DT avalia esta “proposta de encomenda” e a real necessidade de aquisição dos produtos, decidindo quais os *stocks* a repor e qual a quantidade a encomendar de cada produto. Os limites máximo e mínimo de *stock* são delimitados pela própria farmácia, com o intuito de garantir que existe produto necessário para satisfazer as necessidades, sem que se corra o risco de

haver desperdício de produto. Pretende-se assim garantir máxima rotatividade do *stock* e evitar quer a sua rutura quer a acumulação desnecessária de produtos.

Ao longo do dia, sempre que um utente necessita de um produto que não se encontra naquele momento na farmácia, verifica-se através do *site* ou via telefónica se é possível fazer um pedido aos fornecedores, tentando ainda que o produto chegue no próprio dia. Se desta forma não se conseguir adquirir o produto (como no caso dos produtos esgotados), então entra-se em contacto com duas outras farmácias (Farmácia Nita e S. Bento) que pertencem à mesma gerência. Existe um enorme espírito de cooperação e interajuda entre estas farmácias cujo objetivo comum é a satisfação das necessidades dos utentes, havendo assim um fácil movimento de produtos entre estas três farmácias. O transporte dos produtos entre estas ocorre através das transportadoras do Botelho.

Para a aquisição de medicamentos homeopáticos, entra-se em contacto com a Farmácia Melo. Caso haja necessidade de adquirir rapidamente um produto que não se encontra na farmácia, pode-se entrar em contacto com a Farmácia Homeopática Santa Justa. Enquanto a Farmácia Melo envia diretamente os produtos para a FL, no caso da farmácia homeopática, o responsável pelas entregas ao domicílio da FL dirige-se à farmácia para levantar os produtos pedidos e já reservados.

No meu estágio, diversas foram as vezes que, durante o atendimento, necessitei de encomendar um produto específico. Desta forma, realizei pedidos diretamente aos fornecedores (via telefónica ou de forma *online*), entrei em contacto com as duas farmácias pertencentes à gerência e ainda com as farmácias que disponibilizam medicamentos homeopáticos. Esta facilidade de contacto com diferentes fornecedores e a interajuda verificada entre diferentes instituições, permite uma maior facilidade de acesso a diferentes produtos e, conseqüentemente, uma maior satisfação dos utentes.

5.2 Via verde do medicamento

Uma forma também importante de aquisição de determinados medicamentos é através da “Via Verde do Medicamento” (VVM). A VVM surgiu da cooperação entre o INFARMED, Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos, Associação Nacional de Farmácias e ainda da AFP, que tiveram como objetivo o rápido acesso dos doentes aos medicamentos apresentados na lista de medicamentos cuja exportação/distribuição intra-comunitária está sujeita a notificação prévia ao INFARMED [14,15]. Ora, a VVM é uma forma de abastecimento excecional de um certo medicamento cuja encomenda só poderá ser realizada na presença de uma prescrição médica válida. Após a encomenda, o medicamento deverá ser entregue na farmácia num prazo máximo de 12 horas [14].

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar diversos pedidos de medicamentos através deste sistema VVM. Durante a venda de um dos medicamentos presentes na lista anteriormente referida, surge um alerta para que se faça um pedido VVM. Este é feito ainda durante a dispensa medicamentosa ao doente, recorrendo-se à prescrição médica disponibilizada por este. É extremamente importante realizar estes pedidos, para que se garanta os *stocks* mínimos e para que se evite a rutura de *stocks*.

5.3 Receção de encomendas

As encomendas diárias realizadas ao final do dia, são entregues na manhã seguinte na farmácia. Para além destas, vão sendo feitas outras encomendas ao longo do dia que são entregues em diferentes horários predefinidos, consoante o fornecedor, como já anteriormente referido. Os produtos vêm sempre acondicionados em contentores específicos de cada fornecedor, que se encontram devidamente identificados. Assim que a entrega das encomendas é feita na farmácia, o responsável pela receção e gestão das encomendas faz a sua receção.

Primeiramente, verifica-se se efetivamente a encomenda que foi entregue tinha como destino a FL, se o número de banheiras é o correto e se a encomenda veio acompanhada da respetiva fatura que, à exceção da OCP Portugal, vem sempre em duplicado. Neste documento estão discriminados os produtos enviados e o número de unidades, o preço e ainda os produtos pedidos, mas que não foram enviados, com a respetiva justificação para tal.

Os produtos termolábeis vêm acondicionados separadamente em banheiras que permitem manter as suas condições de conservação especiais. Assim que chegam à farmácia, são imediatamente armazenados no frigorífico. No caso de serem rececionados MEP ou benzodiazepinas, estes são acompanhados da respetiva requisição, para que haja um maior controlo.

Após esta verificação, pode-se proceder à receção dos produtos, recorrendo-se ao *SPharm*. Começa-se por avaliar a integridade do produto e o estado de conservação da sua embalagem. De seguida, faz-se a leitura ótica do produto e verifica-se a concordância do preço de custo e o preço de venda ao público (PVP) entre o *SPharm* e a fatura e, se necessário, fazem-se atualizações no programa. Realiza-se também a verificação e registo das quantidades rececionadas, prazos de validade e o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) a aplicar. Ao finalizar a receção, deve-se verificar se o valor rececionado corresponde ao valor descrito na fatura.

Normalmente, numa encomenda, o fornecedor não consegue satisfazer todo o pedido, podendo existir certos produtos em falta que vêm registados na fatura assim como o seu motivo. Desta forma, após a finalização da receção das encomendas, os produtos pedidos e que ficaram em falta, são reencaminhados para outro dos fornecedores, na tentativa de

satisfazer o *stock* em falta (“transferência de faltas”), seguindo-se sempre a ordem preferencial dos fornecedores (primeiramente Botelho, de seguida OCP Portugal e por fim Alliance Healthcare SA).

Por fim, são impressos os códigos de barras dos produtos cujos preços são marcados pela própria farmácia (são compostos por: nome do produto, PVP, código numérico e IVA) e que estarão expostos e ao alcance dos utentes. São também impressos os recibos de satisfação das reservas, que são adicionados aos respetivos produtos reservados para um dado utente. Estes são depois colocados na respetiva gaveta, consoante seja uma reserva já paga ou não. Normalmente, entra-se em contacto com o utente para alertá-lo da chegada da sua reserva.

Ao longo de todo o meu estágio, tive a oportunidade de colaborar de forma ativa na receção de várias encomendas dos diversos fornecedores. Compreendi a extrema importância desta etapa pois, sendo a fase inicial e o primeiro contacto do produto com a farmácia, erros na receção dos produtos poderão levar a erros de *stock*, prazos de validade e de preços. Estes erros poderão afetar a dinâmica da farmácia e até afetar o utente, devendo ser ao máximo evitados. O *SPharm* revela-se de extrema utilidade pois, o facto de a receção dos produtos estar informatizada, vai minimizar a ocorrência destes erros.

5.4 Marcação de preços

Certos produtos, como é o caso de produtos de venda livre e MNSRM, não possuem o PVP predefinido, cabendo à farmácia calcular este valor. Na FL, o PVP a aplicar vai depender do IVA do produto, do tipo de produto que é e o fator de margem de lucro do mesmo. Como já referido, se algum destes produtos estiver exposto aos utentes, é necessário que tenha o preço na embalagem, devendo a farmácia imprimir etiquetas específicas para tal.

5.5 Devoluções

A necessidade de realização de uma devolução poderá ter diferentes origens como, por exemplo, receção de um produto danificado, envio por parte do fornecedor de um produto não requerido pela farmácia, produto com um curto prazo de validade, engano na encomenda do produto, empréstimo a outras farmácias, entre outros.

Para a realização das devoluções, recorre-se novamente ao *SPharm*, onde se elabora uma nota de devolução. Para tal, identifica-se a entidade à qual se fará a devolução, a sua morada e faz-se o registo dos produtos (nome comercial e o seu código), a quantidade a devolver e explicita-se o motivo da devolução.

Se a devolução é dirigida diretamente ao fornecedor, é necessário adicionar ao produto a nota de devolução (original e duplicado) e uma cópia da fatura, ambas devidamente carimbadas e rubricadas. No caso de não se dirigir ao fornecedor, como ocorre quando se faz

um empréstimo a uma farmácia, basta então adicionar-se a nota de devolução (original e duplicado) carimbada e rubricada. Em ambas as situações, um triplicado da nota de devolução é arquivado na FL, no *dossier* correspondente à entidade à qual se faz a devolução. As devoluções aos fornecedores podem ser regularizadas por troca de produto ou por crédito.

Durante o estágio, foram diversas as vezes que pude realizar devoluções de produtos, quer aos fornecedores, quer por empréstimo a farmácias, tendo-me permitido familiarizar bastante com este processo.

5.6 Armazenamento

Após dada entrada de todos os produtos, estes são armazenados nos locais a si destinados, como já anteriormente explicado (ver secção 2.1 Instalações gerais). Para o armazenamento, é tido em conta as condições de conservação especiais dos produtos e segue-se o princípio FEFO.

O armazenamento dos diversos produtos rececionados na farmácia foi uma tarefa que realizei desde o início e ao longo de todo o estágio. Revelou ser extremamente útil, no sentido em que, por ter sido o primeiro contacto com os diversos produtos e com nomes comerciais, permitiu fazer associações entre princípios ativos e nomes comerciais e ajudou na familiarização com a organização do espaço físico da farmácia.

5.7 Prazos de validade

Na FL, ao seguir-se o princípio FEFO, pretende-se garantir a maior rotatividade possível dos produtos, evitando assim que estes expirem. Mesmo havendo este cuidado de rotatividade, é necessário garantir um controlo dos prazos de validade, para que se assegure que os produtos sejam fornecidos aos utentes em bom estado de conservação e para minimizar ao máximo perdas económicas da farmácia. Este controlo é realizado no final de cada mês e conta com a colaboração de todos os profissionais de saúde da farmácia, tendo sido uma tarefa na qual participei também de forma ativa.

Através do *SPharm*, emite-se uma listagem de todos os produtos cujo prazo de validade termina num período de 2 ou 3 meses e que indica as quantidades destes produtos existentes em *stock*. Cada colaborador fica responsável por conferir esses prazos de um determinado grupo de produtos. Após confirmação física, altera-se no sistema informático os prazos que não se encontram de acordo com a realidade e recolhem-se os produtos cuja validade se encaixa efetivamente no intervalo de 2 ou 3 meses de término. De seguida, e após ordem da gerência, entra-se em contacto com os fornecedores com o objetivo de se fazer a devolução dos produtos em questão, sendo que estes poderão aceitar ou não a devolução. A

regularização das devoluções poderá ser feita através de uma nota de crédito ou por entrega de novos produtos, dependendo do previamente acordado com o fornecedor.

6. Interação farmacêutico-utente-medicamento

O farmacêutico tem como principal responsabilidade a saúde e bem-estar do utente e população no geral, devendo promover um tratamento com qualidade, eficácia e segurança [1,16]. Cabe ao farmacêutico assumir atividades como, o aconselhamento sobre o uso racional de medicamentos e a monitorização dos doentes [1]. Deve ter em conta que, possivelmente, será o último profissional de saúde a contactar com o utente, devendo ter a consciência das suas responsabilidades acrescidas e a necessidade de garantir o total esclarecimento do utente e promover a correta utilização da medicação.

Na FL, a boa relação entre o profissional de saúde e o utente é extremamente valorizada e tem-se como objetivo primordial, garantir o melhor tratamento possível ao utente e promover o uso racional da medicação. Como na FL a maioria dos utentes são presença regular, existe uma relação de grande proximidade e confiança, facilitando e beneficiando o atendimento.

Durante a cedência da medicação, são fornecidas informações ao utente sobre a posologia, duração do tratamento, possíveis ações não farmacológicas complementares a adotar, precauções especiais, principais contraindicações, possíveis efeitos indesejáveis, entre outros. Todas estas informações são fornecidas da forma mais clara possível, tentando-se recorrer a linguagem simples e adaptada ao nível sociocultural de cada utente [1]. A forma que o farmacêutico utiliza para comunicar com o utente pode ser decisiva na adesão à terapêutica por parte deste, sendo importante adotar uma postura de clareza e simpatia.

Quando o utente já conhece bem a medicação (por exemplo, no caso de continuação de um tratamento de doença crónica), tenta-se perceber se esta está a ser tomada de forma correta, se não existem dúvidas e, por vezes, reforça-se até alguma informação que poderá ser mais relevante. Para além das informações orais, muitas vezes, e após o consentimento dos utentes, estas são reforçadas de forma escrita. Antes de concluir a venda, assegura-se sempre que o utente não tem quaisquer dúvidas sobre a medicação, pretendendo-se garantir sempre o seu total esclarecimento.

Durante o estágio, esta foi uma das atividades mais prazerosas de desenvolver. Nos atendimentos, tive a oportunidade de promover o uso racional da medicação, esclarecer questões aos utentes e até demonstrar como administrar de forma correta a medicação, como por exemplo, através da demonstração do uso correto de inaladores. Na FL, o papel do farmacêutico é bastante valorizado pela população, tendo-me deparado inúmeras vezes com

utentes que se dirigem à farmácia com o intuito de obter simplesmente esclarecimentos sobre a medicação que realizam.

6.1 Farmacovigilância

A farmacovigilância pretende melhorar a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) através da deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas medicamentosas (RAM) ou outros problemas de saúde relacionados com o medicamento [17].

A notificação de uma RAM, quer por um profissional de saúde quer por um utente, permite que haja uma monitorização contínua dos medicamentos disponíveis no mercado, havendo uma melhor caracterização das RAM já conhecidas ou até uma identificação de potenciais RAM que até à data eram desconhecidas [17]. Basta a existência de suspeita de RAM para que se possa realizar uma notificação, sendo este um dever do farmacêutico, para que contribua para a farmacovigilância.

As notificações poderão ser comunicadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do portal RAM ou através do preenchimento do formulário de notificação disponível no *site* do INFARMED.

Durante o estágio, tive a oportunidade de reportar uma suspeita de RAM (sensação de picadas e pontadas nos membros inferiores) associada ao medicamento Zilpen LP (75 mg cloridrato de tramadol e 650 mg de paracetamol). Para validar a notificação no portal RAM, foi necessário fornecer informação relativa à reação adversa, ao medicamento suspeito de a ter causado, quais os medicamentos concomitantes e ainda informação sobre o doente (sexo, idade e iniciais do nome) e o contacto do notificador. Após o envio da notificação, a farmácia foi contactada pelo INFARMED, via eletrónica, para que este pudesse obter informações mais detalhadas sobre a notificação.

6.2 VALORMED

A VALORMED tem como responsabilidade a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, evitando que estes sejam tratados como qualquer outro resíduo urbano [18]. As farmácias comunitárias funcionam como pontos de recolha destes resíduos, cabendo aos farmacêuticos e restantes profissionais de saúde, informar e sensibilizar os utentes em relação a esta prática.

Na FL, existe uma notória preocupação com a gestão de resíduos, havendo o cuidado de, no ato da dispensa, alertar e sensibilizar o utente relativamente à existência da VALORMED e sobre a possibilidade de entrega dos resíduos na própria farmácia. Tal, acaba por se refletir

na grande adesão por parte dos utentes e na quantidade de resíduos recolhidos diariamente na FL.

7. Dispensa de medicamentos

A cedência de medicamentos é o ato em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes, quer mediante uma prescrição médica, automedicação ou indicação farmacêutica [1]. O farmacêutico desempenha um papel importante neste ato de dispensa, visto que deverá fornecer toda a informação que considere essencial para que haja um uso correto da medicação por parte do doente. Deve ainda estar com a máxima atenção no sentido de detetar e resolver possíveis problemas relacionados com a medicação, para que se evite resultados negativos associados a esta [1].

Relativamente à dispensa, os medicamentos podem ser classificados em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM. Os MSRM poderão ainda ser classificados como: de receita médica renovável, especial ou restrita [9].

Logo desde o início do meu estágio, acompanhei de perto os atendimentos ao balcão, onde fui compreendendo melhor o processo de cedência da medicação, as informações a dar ao utente, as questões que deverão ser feitas e familiarizei-me com o programa informático. Fui simulando algumas dispensas com a ajuda da DT e, a partir da quarta semana de estágio, iniciei os atendimentos ao público sozinha, mas tendo sempre o apoio e ajuda da DT e dos restantes profissionais da farmácia. Foi durante estes atendimentos que fui compreendendo melhor as diferenças entre as prescrições e as diversas complementaridades existentes. Fui também conhecendo melhor os diversos medicamentos e produtos farmacêuticos disponíveis no mercado e tornando-me cada vez mais independente e acostumada ao atendimento.

7.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos englobados neste grupo só poderão ser dispensados mediante apresentação de uma receita médica, salvo casos excecionais. As receitas poderão ser tanto eletrónicas como manuais, sendo que estas últimas apenas em casos especiais e devidamente justificados (ver secção 7.1.1). Independentemente do tipo de prescrição apresentada, primeiramente deve confirmar-se a sua validade/autenticidade. Deve-se assim verificar a presença dos elementos essenciais de uma receita, nomeadamente: denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Ter ainda em conta que a receita só será válida se incluir: número da receita, local da prescrição ou o respetivo código, data da prescrição, identificação do médico prescriptor,

nome e número de utente, entidade financeira responsável e número de beneficiário e ainda referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável [19,20].

Após esta validação da receita, deve executar-se uma avaliação farmacoterapêutica, no sentido de avaliar a necessidade e adequação da medicação ao utente, a sua posologia e as condições do doente [1]. O profissional de saúde que faz a dispensa, tem o dever de informar o doente sobre os medicamentos que estão disponíveis na farmácia e que têm a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem do medicamento que lhe foi prescrito, dando a oportunidade ao doente para optar pelo medicamento que deseja, salvo exceções, nomeadamente: o medicamento prescrito não possui genérico; medicamento prescrito com margem ou índice terapêutico estreito; fundada suspeita, já reportada ao INFARMED, de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial; medicação prescrita pretende assegurar continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias [19]. Nestes casos, a prescrição pode incluir, excecionalmente, a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da AIM [19].

Após a obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito, cabe ao farmacêutico fornecer os conselhos e informação necessários ao utente, para que este possa retirar o máximo benefício do tratamento, fazendo um uso seguro, correto e eficaz do produto. Frequentemente, a informação oral acaba por ser reforçada por escrito, para que se assegure uma correta transmissão da informação. Antes de se finalizar a dispensa dos medicamentos, o farmacêutico deverá garantir que o utente não possui qualquer dúvida/questão em relação à medicação/produtos que adquiriu [1].

Os MSRM cedidos mediante receita renovável são os que se destinam a certas doenças ou tratamentos prolongados, podendo ser adquiridos mais de uma vez, sem que haja necessidade de uma nova prescrição médica [9]. Os medicamentos que requerem uma receita médica especial são aqueles que possuem um estupefaciente ou psicotrópico, ou que possuem risco de abuso, toxicodependência ou uso para fins ilegais, ou ainda que possuem uma substância que, devido à sua novidade ou propriedades, se decida incluir neste grupo [9]. Por fim, os medicamentos que requerem uma receita médica restrita são aqueles cuja utilização é reservada a certos meios especializados (para uso exclusivo hospitalar, para patologias cujo diagnóstico se realiza em meio hospitalar ou outros estabelecimentos diferenciados, ou ainda para doentes em tratamento de ambulatório) [9].

7.1.1 Receita manual

Atualmente, segundo a portaria nº 224 de 27 de julho de 2015 [19], a prescrição de receitas manuais só poderá ser feita em casos excecionais, tendo de estar devidamente identificado na prescrição médica, no local próprio para tal. As possíveis causas aceitáveis para que ocorra este tipo de prescrição são quatro:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor, devendo esta estar fundamentada, confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- Prescrição ao domicílio;
- Outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês.

O farmacêutico ao deparar-se com este tipo de receita deverá prestar muita atenção pois só será válida se apresentar identificada a exceção que se aplica, validade da prescrição, número de embalagens, a vinheta identificativa do local de prescrição e do médico prescriptor, assim como a sua assinatura [19,20].

Em cada receita, existem limites no número de medicamentos a prescrever. Poderão ser prescritos 4 medicamentos/produtos de saúde distintos, num total de 4 embalagens por receita. Contudo, para um mesmo medicamento/produto de saúde, pode-se prescrever apenas um máximo de 2 embalagens, excetuando os que se encontram sob forma de embalagem unitária. Cada receita poderá ter uma validade de 30 dias, a contar a partir da data da sua emissão [19,20].

Na FL, através do *SPharm*, é necessário selecionar de forma manual o organismo, portarias e ter em conta se existem complementaridades. Compreende-se assim a necessidade de uma atenção adicional nas receitas manuais, para que se evite erros.

Após a dispensa, é impresso, na parte posterior da receita, o comprovativo de venda ao doente, devendo este ser rubricado pelo utente, com o intuito de garantir que houve receção da medicação e compreensão da informação disponibilizada na farmácia. A receita deixa de pertencer ao doente, ficando arquivada na farmácia, carimbada, rubricada e datada pelo farmacêutico. No caso de existirem complementaridades, é necessário tirar cópia à receita e associar a esta, a cópia do cartão que certifique a existência desta complementaridade.

7.1.2 Receita eletrónica materializada

Quando se efetua uma prescrição médica por via eletrónica e se faz a sua impressão, possui-se uma receita eletrónica materializada. Este tipo de receita assemelha-se à manual, no sentido em que, para que seja válida, deve possuir obrigatoriamente: nome, dados e número do utente e da entidade responsável, data da prescrição impressa e assinatura do médico. A posologia poderá estar manuscrita e a portaria também, mas neste caso, deverá possuir uma rubrica do médico. Como nas receitas manuais, cada receita poderá ter no máximo 4 medicamentos/produtos de saúde distintos prescritos, sendo que um mesmo medicamento/produto de saúde só poderá ter 2 embalagens prescritas, salvo a exceção já anteriormente referida. A prescrição tem uma validade de 30 dias, a partir da data da sua emissão. Contudo, esta receita pode ser renovável, podendo conter até três vias com uma validade de 6 meses [19,20].

A dispensa através do programa *SPharm* em tudo se assemelha a uma dispensa através de uma receita manual. No final, pode-se destacar e disponibilizar ao utente a parte da receita onde se encontra a posologia.

7.1.3 Receita eletrónica desmaterializada

Neste caso, a prescrição é também realizada via eletrónica, contudo não se recorre à sua impressão, sendo uma receita sem papel e estando acessível e interpretável por meio eletrónico [19]. Na farmácia, estas receitas são acedidas através da guia de tratamento disponibilizada ao doente ou através de uma mensagem telefónica enviada ao utente, que possui os códigos necessários: Número da receita; Códigos de acesso/dispensa; Código do direito de opção. A guia de tratamento pertence ao doente, não havendo necessidade de a farmácia ficar com este documento.

Distintamente dos outros tipos de receitas já abordados, neste tipo não existe limite para as linhas de medicamentos prescritos, ou seja, para os diferentes medicamentos/produtos de saúde. Porém, para os tratamentos crónicos, pode prescrever-se um máximo de 6 embalagens de um mesmo produto sendo que, para um tratamento de curta ou média duração, este número é reduzido para 2 embalagens (se medicamento se apresentar sob a forma de embalagem unitária, então poderá ser de 4 embalagens). Uma grande diferença reside também no facto de não se ter obrigatoriamente uma data de validade para toda a receita. Cada linha de medicamentos pode variar na sua validade de 30 dias ou de 6 meses, estando explícito em cada linha da receita.

Ao aceder à receita através da leitura do seu código, o organismo, portarias e exceções ficam automaticamente selecionadas, havendo menor probabilidade de erros. Só no caso de existirem organismos complementares é que se tem de selecionar na zona dos organismos. Nestes casos, é necessário tirar cópia ao cartão complementar e de seguida anexar ao talão que deve ser devidamente assinado pelo utente. Ao contrário das receitas manuais, não há necessidade de tirar cópia à receita/guia de tratamento. Antes de arquivar, o farmacêutico deverá datar, carimbar e rubricar o papel com a cópia do cartão, onde está associado o talão de venda.

7.2 Vendas suspensas

O sistema informático permite a realização de uma venda suspensa. Na FL, tal é possível quando o farmacêutico se encontra perante um utente que tenha uma ficha de cliente onde está registado de forma detalhada o historial de medicação ou quando este é presença regular na farmácia e deseja levar uma medicação da qual não tenha receita. Após avaliação da situação pelo farmacêutico e verificação da viabilidade desta dispensa, o utente paga o medicamento na totalidade, comprometendo-se, num período de um mês, trazer a receita.

Nessa altura, faz-se a regularização da venda suspensa e a farmácia reembolsa o valor correspondente à comparticipação.

Pode-se também recorrer a uma venda suspensa quando se está perante uma receita manual da qual não se dispensa tudo, quer por vontade do utente quer por falta momentânea do produto na farmácia. Nestas situações, cede-se a medicação desejada pelo utente ou disponível na farmácia, assumindo-se logo a comparticipação. Após a venda, a receita é armazenada num *dossier* destinado às receitas com vendas suspensas, informando-se o utente da validade restante da receita.

7.3 Comparticipações e complementaridades

A comparticipação dos medicamentos permite que a medicação tenha um menor custo para o utente pois este é suportado, total ou parcialmente, por uma certa entidade. Ao utente cabe apenas pagar a diferença entre o valor do PVP total e o valor da comparticipação aplicada. Em Portugal, o principal organismo de comparticipação é o Serviço Nacional de Saúde (SNS) que possui inúmeros subsistemas, contudo, não é o único.

Para além da comparticipação, certos utentes poderão ainda usufruir de uma complementaridade, estando assim abrangidos por uma comparticipação de dois organismos distintos. No caso da receita apresentada ser eletrónica desmaterializada, será apenas necessário tirar uma fotocópia do cartão de identificação do organismo ao qual será associado um talão comprovativo da dispensa devidamente assinado pelo utente. No caso de ser uma receita em papel ou eletrónica materializada, é necessária uma fotocópia da própria receita, onde na parte posterior faz-se a cópia do cartão de identificação e do talão assinado pelo utente. Enquanto a receita original é enviada ao SNS, a cópia é enviada ao organismo complementar. Um dos exemplos com que mais me deparei na farmácia, foi a apresentação do benefício de comparticipação pelo Serviço de Assistência Médico Social.

Existem ainda patologias crónicas que possuem comparticipações especiais, estabelecidas através de portarias e diplomas. Para que se possa assumir esta comparticipação, a prescrição médica deverá fazer referência à respetiva portaria/diploma.

Existem ainda medicamentos que são comparticipados pelo próprio laboratório. São exemplos destes o Vesomni™ e Betmiga™. Aquando da cedência destes medicamentos, é necessário retirar o código de identificação que deverá depois ser associado à fatura da venda. Após ser devidamente carimbada, assinada e datada, arquiva-se para posterior faturação.

No ato da dispensa, deparei-me com a importância de colocar manualmente o código referente à complementaridade, sempre que necessário, visto que este não é automaticamente assumido pelo sistema informático.

7.4 Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Como já referido anteriormente, por os MEP serem muito associados a abusos (pois podem induzir habituação e até dependência) e a atos ilícitos, estes são sujeitos a um controlo apertado e legislação especial [10].

Para a cedência deste tipo de medicação, é necessária a apresentação de uma prescrição por receita eletrónica, salvo exceções devidamente justificadas. Caso seja apresentada uma prescrição materializada ou manual, na receita não poderão ser prescritos outros medicamentos ou produtos de saúde [19]. O processo de cedência é similar aos outros medicamentos e produtos mas, neste caso, o programa *SPharm* só permite a finalização da dispensa após o registo de uma ficha eletrónica que requer a seguinte informação [19,20]:

- Identidade do utente ou seu representante (nome, data de nascimento, número e data de emissão do cartão de identificação);
- Identificação da prescrição (número da prescrição);
- Identificação da farmácia (nome e número de conferência de faturas);
- Identificação do medicamento (número de registo e a quantidade dispensada);
- Data de dispensa;

Após a dispensa, é emitido um talão com os dados preenchidos, que é anexado a uma cópia da receita. Estes documentos são depois devidamente arquivados na farmácia.

Os MEP requerem um enorme controlo, sendo este executado pelo INFARMED. Desta forma, a farmácia necessita de enviar, mensalmente (até ao dia 8 de cada mês), uma cópia das receitas aviadas no mês anterior. Deve ainda manter arquivado, por três anos, em papel ou de forma informática, uma reprodução das receitas dos MEP e, anualmente, é necessário fazer um mapa de balanço das entradas e saídas [21]. Todos os documentos deverão ser armazenados por 3 anos.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de dispensar MEP, onde me foi possível verificar as exigências necessárias a esta dispensa e onde fiz o registo da ficha eletrónica. Colaborei ainda, no final de cada mês, na organização das diversas receitas para posterior envio.

7.5 Medicamentos genéricos

Existem cada vez mais medicamentos genéricos no mercado, o que permite ao utente adquirir um mesmo fármaco por um preço, muitas vezes, mais satisfatório. Por lei, as farmácias devem ter sempre disponíveis, pelo menos, três dos medicamentos com o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica e dosagem, dentro dos que correspondem ao grupo dos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo [19].

É da responsabilidade do farmacêutico informar o utente das várias opções disponíveis, devendo dispensar o medicamento de menor preço, salvo se o utente tiver outra preferência. O utente poderá optar pelo medicamento que preferir de entre as opções, salvo se não existir medicamento genérico participado, se só existir o medicamento original de marca ou se houver justificação técnica do prescriptor para a impossibilidade de substituição do medicamento prescrito. Caso a prescrição do medicamento seja para assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias, o utente terá um direito de opção limitado, só podendo optar por um medicamento com um preço inferior ao que esteja prescrito [19].

Durante o meu estágio, foi-me sempre lembrada a importância de informar o utente sobre as diversas opções disponíveis, para que este pudesse usufruir do seu direito de escolha. O sistema informático é muito útil nestas situações visto que permite aceder a todos os medicamentos pertencentes ao grupo homogéneo que estejam, ou não, disponíveis na farmácia, facilitando assim a transmissão de informação ao utente. Muitos dos utentes possuíam já na sua ficha informática o histórico, onde está identificado qual o medicamento que fazem. O acesso a esta informação facilita bastante o atendimento pois, normalmente, o utente tem preferência em manter o mesmo laboratório.

7.6 Medicamentos não sujeitos a receita médica

Estes medicamentos poderão ser dispensados na farmácia sem que haja a apresentação de uma receita médica. Frequentemente estes estão associados a automedicação (ver secção 8. Automedicação) sendo, uma vez mais, o papel do farmacêutico extremamente relevante para que, com os seus conhecimentos, assegure que o uso da medicação seja adequado e apropriado à condição apresentada pelo utente e que seja utilizado tendo em conta o uso racional do medicamento.

Existem ainda os MNSRM de dispensa exclusiva na farmácia que são medicamentos que, apesar de poderem ser dispensados sem prescrição médica, é necessário que haja intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa [22]. Para serem classificados como tal, a composição em substâncias ativas destes medicamentos deverá constar da lista de DCI disponibilizada pelo INFARMED para o devido efeito [23].

8. Automedicação

A automedicação caracteriza-se pela aplicação de um tratamento medicamentoso por iniciativa do próprio doente [1]. Esta é uma prática em crescimento, que se deve ao facto do utente ter, cada vez mais, um fácil e rápido acesso à informação, por haver uma maior divulgação de produtos farmacêuticos (como é exemplo, a publicidade a MNSRM) e até por

haver uma liberalização da venda de certos MNSRM em superfícies que não farmácias comunitárias. Desta forma, o ato farmacêutico revela-se de extrema importância, no sentido em que, o doente ao contactar com o farmacêutico para a obtenção da medicação, permite que este avalie se a medicação será a mais apropriada, oriente a sua utilização e zele por um uso racional do medicamento [1].

Primeiramente, é essencial fazer uma avaliação das necessidades do utente, cabendo ao farmacêutico obter a informação que permita avaliar a condição de saúde do doente, nomeadamente, qual o problema, os sintomas, há quanto tempo persistem e o histórico da medicação. Só após a avaliação e interpretação destas informações é que o farmacêutico poderá tirar conclusões. Se considerar que os sintomas poderão estar associados a uma patologia grave, então deverá encaminhar o doente para uma consulta médica, para que possa ter um acompanhamento mais apropriado. Em contrapartida, se se encontrar perante uma patologia menor e facilmente tratável, efetivamente poderá aconselhar o doente da melhor forma, quer através de medidas não farmacológicas ou podendo até, caso se revele necessário, dispensar a medicação que contribuirá de forma positiva para a resolução da patologia [1]. Ter em conta que, o farmacêutico poderá apenas dispensar MNSRM e que, na altura da cedência da medicação, deverá ter o cuidado de fornecer informações que permitam o uso correto da medicação, nomeadamente, a posologia, modo de administração, duração do tratamento, possíveis efeitos secundários, interações, entre outros.

Frequentemente, durante o estágio, utentes dirigiram-se à farmácia com o intuito de obter aconselhamento farmacêutico relativamente a uma determinada condição. Devido ao período do ano em que o estágio decorreu, a maioria destas situações relacionavam-se com sintomas gripais (congestão nasal, febre, dores de garganta, tosse, rouquidão entre outros).

Com o estágio na FL, compreendi a importância e utilidade da automedicação que, quando perante situações clínicas bem definidas, evita consultas desnecessárias e acaba por valorizar o papel do farmacêutico. Contudo, é necessário que não haja um abuso e um facilitismo ao acesso da medicação, cabendo ao farmacêutico fazer esta gestão e sensibilização do utente para o uso racional do medicamento. Deve ter-se sempre em conta os riscos associados à automedicação, como é o caso da incorreta determinação da condição do utente, inadequação do tratamento ou até possibilidade de mascarar sintomas associados a situações patológicas mais graves do que inicialmente consideradas.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Na farmácia comunitária não se encontram apenas medicamentos, estando disponíveis outros produtos de saúde. Tal, permite uma maior satisfação das necessidades dos utentes e também se torna economicamente uma mais-valia para a própria farmácia.

9.1 Medicamentos homeopáticos

A homeopatia é uma estratégia terapêutica que recorre a doses extremamente baixas de substâncias ativas (de origem vegetal, animal ou mineral) com o intuito de reforçar a capacidade do próprio corpo para combater a doença e restaurar o equilíbrio [24]. Tem existido um crescente interesse por parte dos utentes nesta área, refletindo-se na crescente oferta de produtos homeopáticos no mercado.

Na avenida onde se localiza a FL, existem várias outras farmácias, todas elas possuindo uma ampla oferta de medicamentos homeopáticos. Por forma a manter-se competitiva, a FL possui também uma enorme oferta, principalmente da Boiron® e Heel®.

Durante o estágio fiquei surpreendida pela enorme procura destes produtos por parte dos utentes e pelo *feedback* positivo relativamente aos resultados obtidos pelo seu uso. Os produtos com maior procura destinavam-se aos estados gripais, tosse, rouquidão, dores de garganta, entre outros. Foi também curioso verificar que a procura não se foca numa faixa etária, englobando todo o tipo de idades, desde crianças a idosos.

Considero essencial que os profissionais de saúde estejam cada vez mais informados sobre os medicamentos homeopáticos pois, frequentemente, o utente procura o aconselhamento do farmacêutico relativamente a estes. Desta forma, foi-me útil e vantajosa a apresentação dos produtos da Boiron® (como Oscillococcinum®, Stodal®, Arnigel®, Homeovox®, entre outros) que foi realizada na farmácia pelo delegado da respetiva marca.

9.2 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético é definido como qualquer substância/preparação que entre em contacto com as várias partes superficiais do corpo (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos) ou com os dentes e mucosas bucais, com o intuito de limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger ou manter em bom estado ou ainda de corrigir os odores corporais [25].

Tendo em conta que muitos destes produtos podem ser encontrados em estabelecimentos, que não farmácias comunitárias, que têm a capacidade de praticar preços mais vantajosos para o utente, o serviço oferecido e o atendimento/aconselhamento na farmácia poderão ser um importante fator distintivo. Por forma a investir nesta importante diferença, a FL possui constantemente pequenas formações promovidas por delegados representantes de diferentes marcas que, de forma sucinta, apresentam as novidades e esclarecem algumas questões que poderão existir sobre produtos específicos. Estas breves explicações são extremamente úteis para os estagiários que, estando pela primeira vez em contacto com os produtos, acabam por se familiarizar mais com estes. Permitem também aos profissionais de saúde que se mantenham informados sobre as novidades no mercado, que consigam fornecer um

aconselhamento mais completo e que se sintam mais confortáveis ao fazê-lo. Algumas das formações a que tive oportunidade de assistir ao longo do meu estágio, foram das seguintes marcas: CervaVé®, Roche-posay®, Lactacyd®.

É extremamente importante que os profissionais de saúde estejam bem informados sobre estes produtos pois, apesar de serem de venda livre, é necessário saber avaliar a sua adequação às condições/situações apresentadas pelos utentes. Acima de tudo, é necessário ter em conta que nem todas as situações são passíveis de serem tratadas com este tipo de produtos, devendo-se ter a noção de quando se está perante uma situação mais grave que necessite referência ao médico.

É necessário também que o farmacêutico se disponibilize para esclarecer o utente sobre como utilizar corretamente o produto, posologia, duração do tratamento e outro tipo de informações que permitam a obtenção dos resultados máximos desejados, minimizando a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejados.

9.3 Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o decreto-lei nº 216/2008, de 1 de novembro, os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, pretendem satisfazer as necessidades nutricionais de doentes. São destinados à alimentação, exclusiva ou parcial, de doentes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabolitos. Também poderão destinar-se a doentes cujo estado de saúde requeira necessidades nutricionais especiais que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial [26]. Estes produtos dividem-se em três categorias, nomeadamente, os produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão, os com fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica e ainda os nutricionalmente incompletos (que poderão ter fórmula dietética padrão ou adaptada) [26].

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de assistir a pequenas formações promovidas por delegados de marcas como: Nestlé Health Science (Meritene®, Resource® e NAN®) e Fresenius Kabi®.

9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A terapêutica que recorre a substâncias ativas provenientes de plantas denomina-se de fitoterapia. A FL possui uma grande oferta de produtos fitoterapêuticos, sendo que os mais procurados pelos utentes são os produtos para a obstipação, a ansiedade e para transtornos de sono.

Por vezes, os utentes têm a ideia de que, por serem produtos naturais derivados de plantas, não possuem efeitos indesejáveis, contraindicações e que não poderão interagir com a medicação que já esteja a ser feita, o que não é de todo verdade. Cabe ao farmacêutico desmistificar estas ideias e aconselhar o utente da melhor forma possível, para que haja um consumo seguro destes produtos. Antes da dispensa, é necessário que o profissional de saúde faça uma avaliação da situação do utente, para averiguar se será efetivamente seguro e indicado a toma destes produtos.

Relativamente aos suplementos alimentares, estes são géneros alimentícios que pretendem complementar e/ou suplementar o regime normal do indivíduo. São fontes concentradas de certas substâncias nutrientes ou outras que tenham um efeito nutricional ou fisiológico [27]. Na FL, existe uma enorme procura por parte dos utentes de produtos como: Magnésio (da BioActivo® e Magnesium-OK®), Centrum®, MentalAction®, Absorvit®.

É importante, também na dispensa destes produtos, o farmacêutico alertar o utente para o cuidado de não haver uma sobredosagem, pois também estes não são desprovidos de efeitos indesejáveis e de riscos. Alertar ainda que estes produtos servem apenas para complementar a dieta normal e não para a substituir [27].

Na FL, antes da dispensa, os profissionais de saúde têm sempre o cuidado de verificar qual a medicação e quais os suplementos alimentares que o utente se encontra já a fazer, no sentido de evitar interações e, no caso dos suplementos, evitar sobredosagens de certas vitaminas (a ingestão excessiva de vitaminas e de minerais pode provocar efeitos adversos [27]).

9.5 Medicamentos de uso veterinário

Segundo a legislação atualmente em vigor, um medicamento veterinário é toda a substância (ou a sua associação), que apresenta propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada/administrada no animal com o intuito de obter um diagnóstico médico-veterinário ou, através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, restaura, corrige ou modifica funções fisiológicas [28].

Este tipo de produtos não é muito procurado na FL por parte dos utentes, não existindo, por conseguinte, uma grande oferta. Ainda assim, os produtos que têm uma maior procura, são os destinados à desparasitação (tanto interna como externa) de cães e gatos, dos quais existem marcas como: Advantix®, Drontal®, Frontline®, entre outros. Por vezes, são também requeridos anticoncecionais e medicamentos com ação cardiovascular.

9.6 Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos (DM), à semelhança dos medicamentos, têm também como intuito diagnosticar, prevenir, controlar ou tratar uma doença. Contudo, a diferença reside no facto de, no caso dos DM, estes objetivos não serem alcançados por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios [13,29].

Os DM são divididos em quatro classes, consoante a vulnerabilidade do corpo humano e tendo também em conta os potenciais riscos que se enfrentam com a conceção técnica e fabrico [13]. Classificam-se assim em: Classe I (baixo risco), IIa e IIb (ambos de médio risco) e III (alto risco).

Numa farmácia é possível encontrar DM de todos os tipos de classes. Na FL, alguns dos DM que mais frequentemente são dispensados são: lancetas e tiras para a medição da glicémia, pensos, ligaduras, gazes estéreis e não-estéreis, fraldas de incontinência, medidores de pulso da pressão arterial, dispositivos para ostomia, entre outros. Como é fácil de perceber, existe uma grande variedade de DM que em nada se relacionam entre si, cabendo ao farmacêutico estar o mais informado possível sobre cada um dos produtos, para que possa realizar o melhor aconselhamento possível ao utente.

10. Outros cuidados de saúde

Atualmente, a farmácia não é apenas um local de dispensa de medicamentos e produtos de saúde. É também um local onde se procura a promoção da saúde, bem-estar do utente e a sua informação. Desta forma, as farmácias estão aptas a prestar certos serviços farmacêuticos [3]. De seguida, serão apresentados os prestados na FL.

10.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Na FL, existem diversos parâmetros bioquímicos e fisiológicos que o utente poderá determinar, nomeadamente, medição da pressão arterial, da glicémia, do colesterol total e triglicéridos, *International Normalized Ratio* (INR) e ainda do ácido úrico.

A medição da pressão arterial é o parâmetro mais frequentemente avaliado na FL. Segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia, existem cerca de dois milhões de hipertensos em Portugal, mas uma grande percentagem destes doentes não possui a hipertensão controlada ou corrigida [30]. Assim, o momento de medição da pressão arterial na farmácia torna-se essencial para a sensibilização e educação do doente.

Na FL existe, como já referido anteriormente, um medidor de pressão arterial automático que é de uso gratuito. Apesar de o utente conseguir utilizar de forma autónoma o aparelho,

os profissionais de saúde da farmácia têm sempre o cuidado de se dirigir ao utente para o ajudar na medição e, após esta, esclarecer sobre os valores obtidos (se estes se enquadram ou não no intervalo dos valores desejados), medidas não farmacológicas a adotar ou até despiste de mau uso de medicação. Na tabela 4 estão apresentados os valores de referência para a pressão arterial, segundo a norma da Direção-Geral da Saúde [31].

Muitos dos utentes da FL, realizam a medição da pressão arterial de forma regular (semanalmente ou até diariamente), possuindo um cartão próprio da farmácia onde têm todos os registos das medições realizadas. Permite assim um melhor acompanhamento e uma avaliação mais minuciosa do controlo ou variações da pressão arterial.

Tabela 4: Valores de referência para a pressão arterial, em mmHg. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. HTA - Hipertensão arterial.

	Ótima	Normal	Normal- alta	HTA grau I	HTA grau II	HTA grau III	HTA sistólica isolada
PAS (mmHg)	< 120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥180	≥ 140
	e	e/ou	e/ou	e/ou	e/ou	e/ou	e
PAD (mmHg)	< 80	80-84	85-89	90-99	100-109	≥ 110	< 90

Antes da realização da medição da pressão arterial, sugere-se sempre que o utente descanse cerca de 5-10 minutos para que haja uma estabilização da mesma e, no caso de realizar a medição de forma regular, sugere-se que se dirija à farmácia sempre às mesmas horas, para que os valores sejam o mais fiáveis possível.

Durante meu estágio tive a oportunidade de acompanhar inúmeros utentes na medição diária da pressão arterial. Foi algo bastante interessante pois, para além de ter permitido criar uma maior proximidade com os utentes, permitiu também acompanhar casos de utentes cuja pressão arterial estava descontrolada e, após alteração da medicação por indicação médica, verificou-se uma descida e maior controlo desta.

A seguir à pressão arterial, a avaliação mais frequentemente realizada na farmácia é a medição da glicémia, sendo esta também gratuita. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a diabetes é uma doença crónica cuja prevalência tem aumentado ao longo dos anos. Um dos efeitos da diabetes não controlada é a hiperglicémia, que poderá provocar sérios danos noutros sistemas do organismo [32]. Revela-se assim de extrema importância a medição da glicémia de forma regular.

Para a sua medição, o utente é encaminhado para o gabinete de atendimento personalizado, garantindo uma maior privacidade e um ambiente mais apropriado. Para uma interpretação apropriada dos valores obtidos, é sempre necessário saber se o utente se encontra ou não em jejum no momento da realização da medição. Independentemente do valor obtido, o

profissional de saúde aproveita sempre este momento de maior proximidade para sensibilizar o utente sobre a importância de uma alimentação saudável e prática de exercício físico e, no caso de ser já um utente diabético, a importância da medição da glicémia de forma regular e cumprimento da medicação.

No final do meu estágio, tive a oportunidade de realizar um rastreio promovido pela FL, onde se realizou a medição tanto da pressão arterial como da glicémia e onde se promoveu a educação da população relativamente a estes temas.

Durante o estágio, tive ainda oportunidade de observar a realização de medições de colesterol total e triglicéridos e ainda do INR, onde fui acompanhando as diferentes técnicas a adotar para cada medição e onde fui compreendendo o funcionamento dos equipamentos de medição.

10.2 Administração de vacinas

Segundo a Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril que veio alterar a portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, as vacinas que poderão ser administradas na farmácia são as não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e para tal a farmácia deverá dispor de instalações adequadas e autonomizadas [3]. Apenas os farmacêuticos com formação adequada e reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos poderão realizar a administração das vacinas. Este serviço poderá também ser realizado por enfermeiros que sejam específica e exclusivamente contratados para tal [33].

Na FL, para a realização deste serviço, o utente é encaminhado para o gabinete de atendimento personalizado, que se encontra com o equipamento e material necessário. A farmácia possui ainda os meios necessários ao tratamento de uma reação anafilática como consequência da administração da vacina, por forma a garantir o suporte básico de vida [34].

10.3 Realização de testes de gravidez

Na FL estão disponíveis testes de gravidez para venda, contudo, estes também poderão ser realizados nas próprias instalações da farmácia, havendo um acompanhamento mais próximo por parte do farmacêutico na interpretação dos resultados.

Estes testes funcionam através da deteção da hormona gonadotrofina coriónica humana na urina da mulher, que começa a ser produzida assim que ocorre implantação do embrião no útero. Deve-se sempre aconselhar a mulher a realizar o teste utilizando a primeira urina da manhã, pois é onde se encontra a hormona de forma mais concentrada. Para além de explicar o funcionamento do teste e de como interpretar o resultado, é também importante explicar que o resultado negativo poderá ser falso caso o teste seja realizado muito cedo na gravidez,

visto que os níveis da hormona poderão demorar alguns dias até que sejam detetáveis pelo teste.

Para além destas avaliações, os utentes têm ainda acesso a consultas de nutrição semanais e de podologia, mensalmente. Estas são realizadas por especialistas das respetivas áreas, que se dirigem à farmácia.

11. Preparação de medicamentos

A manipulação medicamentosa na farmácia de oficina, em tempos uma prática muito recorrente, tem vindo a cair em desuso, sendo que existem atualmente farmácias que já não a realizam. Apesar desta tendência decrescente, a manipulação pode demonstrar ser extremamente importante e vantajosa para a terapêutica do doente, visto que permite uma formulação de um produto medicamentoso mais aproximado e específico às necessidades do doente.

Um MM está descrito como sendo “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [12]. Como já referido anteriormente, a FL possui um pequeno laboratório para a elaboração tanto de MM como de preparações extemporâneas. Durante o estágio tive a oportunidade de elaborar uma solução para peladas, constituída por: resorcina, hidrato de cloral, ácido salicílico, álcool etílico 96% e éter. Ao longo da preparação, fui preenchendo a ficha de preparação de MM, para que experienciasse todo o processo relacionado com a manipulação. Para a elaboração destas preparações, são cumpridas as Boas Práticas de preparação de MM.

11.1 Matérias-primas e material

Matéria-prima é toda a substância, quer seja ativa ou não, que é utilizada na preparação de um medicamento, independentemente se esta sofre ou não alteração ou se desaparece durante o processo e é indiferente à origem desta tal substância [6,9]. Existe uma vasta quantidade de matérias-primas, mas as que poderão ser utilizadas para a preparação de um MM são limitadas, só podendo ser utilizadas as que se encontram inscritas [12]:

- Na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia;
- Nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia;
- Na documentação científica compendial;

Uma matéria-prima também só poderá ser utilizada caso a autorização dos medicamentos que a contenha não tenha sido suspensa ou revogada por uma autoridade competente para tal [12].

Na aquisição das matérias-primas, estas devem vir acompanhadas de um boletim de análise que permita comprovar que estas satisfazem, pelo menos, as exigências da monografia a usar para a preparação do MM [6]. Cabe ao farmacêutico assegurar-se da qualidade das matérias-primas a utilizar. Desta forma, na receção destas substâncias, o farmacêutico deverá verificar:

- Se a matéria-prima recebida corresponde à encomendada;
- O boletim de análise e se este se encontra de acordo com as especificações já referidas;
- A integridade da embalagem e se foram garantidas as condições de higiene e conservação necessárias para a substância em questão [6].

A própria embalagem das matérias-primas, quer seja a original ou não, deve possuir um rótulo que seja composto por: identificação da matéria-prima e fornecedor, número do lote, condições de conservação, precauções de manuseamento e prazo de validade [6].

Na FL, existe um *dossier* exclusivo para as matérias-primas, onde se arquivam as fichas de cada matéria-prima, por ordem alfabética e associam-se os boletins de análise. Estas fichas têm como função, após cada utilização do produto, registar a quantidade utilizada e a que permanece na embalagem para futuras utilizações.

11.2 Manipulação

Na preparação de um MM, cabe ao farmacêutico garantir que o processo de preparação tem qualidade. Para tal, as Boas Práticas a observar na preparação de MM em farmácia de oficina e hospitalar devem ser seguidas [6].

Para que haja uma garantia de qualidade dos medicamentos preparados, existem certos documentos que são essenciais serem elaborados, nomeadamente um registo dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida e ainda o registo de certos dados na ficha de preparação do MM. Esta ficha deve ser composta por: denominação do MM, nome e morada do doente (caso seja uma fórmula magistral ou preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico), nome do prescriptor (no caso de existir), número do lote atribuído ao MM, composição do MM (indicando as matérias-primas, as quantidades utilizadas destas e os seus números de lote), descrição do modo de preparação, registo dos resultados dos controlos elaborados, tipo de acondicionamento, data e identificação de quem elaborou e quem supervisionou a manipulação.

Antes de se iniciar o processo de manipulação, o farmacêutico deve garantir a segurança do medicamento, verificando se as dosagens das substâncias ativas são seguras e se não haverá possibilidade de interações e incompatibilidades que condicionem a segurança. Deverá ainda garantir que existem as condições de trabalho e ambientais ideais, encontrando-se uma área de trabalho limpa e só com os elementos estritamente necessários à manipulação.

Após o desenvolvimento do MM, é necessário realizar-se um controlo de qualidade, devendo-se verificar, no mínimo, os caracteres organoléticos. O produto semiacabado deverá satisfazer os requisitos da respetiva forma farmacêutica descritos na monografia da Farmacopeia Portuguesa. Antes da dispensa, deve-se ainda garantir que a massa ou volume que se está a dispensar corresponde efetivamente à quantidade prescrita [6]. Todos os resultados destas verificações deverão ser registados na ficha de preparação do MM.

Após toda a preparação e verificações necessárias, elabora-se o rótulo que deverá ser composto pelos seguintes elementos: identificação do médico prescriptor, do doente e manipulado realizado, lote, composição do produto, via de administração, modo de conservação, data de preparação, prazo de utilização e indicações especiais. Deverá ainda ter a identificação da farmácia e da direção técnica.

11.3 Cálculo de preços

Após a preparação do MM, é necessário atribuir-lhe o PVP. O cálculo deste valor vai ter em conta três parâmetros, nomeadamente, o valor das matérias-primas, do material de embalagem e dos honorários de preparação [35].

No estágio, após a preparação do MM, foi-me atribuída a tarefa de calcular o PVP do mesmo, permitindo-me assim compreender os elementos envolvidos neste cálculo.

11.4 Preparações extemporâneas

Existem substâncias que não são estáveis em meio aquoso, como é o caso de certos antibióticos. Para minimizar a sua instabilidade, estas poderão encontrar-se, por exemplo, em forma de pó, cabendo depois ao farmacêutico, antes de ceder a medicação, realizar a sua reconstituição. É importante alertar o utente relativamente às condições de conservação específicas (poderá ser necessário manter o medicamento no frigorífico), prazo de utilização e outras medidas a adotar para uma correta utilização, como por exemplo, agitar o frasco antes de abrir.

Em alguns dos atendimentos que realizei na FL, deparei-me com a necessidade de executar reconstituições, nomeadamente de Clavamox® ES e Zithromax®. Desta forma, para além de ter tido a oportunidade de aplicar as técnicas de reconstituição, pude ainda realizar um aconselhamento no sentido de promover um correto uso da medicação.

12. Contabilidade e gestão

12.1 Processamento de receituário e faturação

O processamento do receituário e faturação são essenciais para a farmácia, visto que é o que permite que haja o reembolso do montante correspondente à comparticipação dos diversos organismos.

A faturação é um processo que se inicia logo no ato da dispensa de um MSRM ao utente. No atendimento onde foi apresentada uma receita médica, e como já referido anteriormente, é impresso na parte posterior dessa receita o documento de faturação e é atribuído informaticamente um número e lote a cada receita, de acordo com o organismo e o seu respetivo regime de comparticipação. Este número atribuído é sequencial, formando-se lotes de 30 receitas (excetuando o caso das receitas eletrónicas desmaterializadas), separadas tendo em conta o organismo de comparticipação, sendo que o último lote poderá não estar completo. Na FL, após o profissional de saúde responsável pela dispensa carimbar, datar e assinar a receita, esta é arquivada de imediato. As receitas são separadas tendo em conta o organismo associado, para que se facilite o posterior processo de faturação.

No final de cada mês, é necessário proceder ao fecho da faturação, para que se possa iniciar a abertura de novos lotes. Assim, primeiramente, é necessário realizar-se a conferência das receitas, para que se assegure que não existe qualquer erro. Para tal, verifica-se se o organismo selecionado durante a dispensa é o correto, se está presente a assinatura do médico prescriptor, data e validade da prescrição, discriminação dos medicamentos dispensados, assinatura do utente e ainda a assinatura do profissional de saúde responsável pela dispensa, data e carimbo da farmácia.

Após esta verificação e organização das receitas tendo em conta os diversos organismos de comparticipação e os lotes, faz-se o fecho dos lotes e emite-se os verbetes de identificação dos lotes, recorrendo-se ao sistema *SPharm*. Estes são carimbados e anexados aos respetivos lotes.

Para o caso das receitas cuja entidade participante é o SNS, estas são remetidas ao Centro de Conferências de Faturas, em conjunto com os verbetes de lotes, a relação resumo de lotes e a fatura mensal de medicamentos. Em contrapartida, no caso de serem receitas comparticipadas por outras entidades, estas são enviadas para a AFP, que se encarrega de fazer o contacto com as diversas entidades participantes.

13. Conclusão

Foi com este estágio que tive o primeiro contacto com o mundo real do trabalho, tendo-me levado, indiscutivelmente, a um crescimento quer profissional quer pessoal. Fui surpreendida, positivamente, ao verificar a enorme confiança que os utentes depositam nos farmacêuticos e no seu conhecimento, havendo uma grande necessidade de constante procura pelo conhecimento e atualização por parte destes profissionais de saúde, para que possam manter-se confiantes do seu conhecimento e transmitir essa segurança ao utente.

O que tornou este estágio tão especial e enriquecedor foi também o facto de o ter realizado na FL. A enorme proximidade que se tem com os utentes, onde certas caras são vistas diariamente e onde por vezes os utentes se dirigem à farmácia só para simplesmente cumprimentar os profissionais, é algo incrível e único. A FL é também especial devido a toda a equipa que a constitui, onde existe um espírito de amizade, uma constante boa disposição e uma enorme vontade de aprender e ensinar, tornando o estágio em algo bastante desafiante, rígido e acima de tudo, um período de muita aprendizagem.

14. Bibliografia

- [1] - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
- [2] - 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.
- [3] - Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República n.º 69/2018, Série I de 2018-04-09. Ministério da Saúde, 2018.
- [4] - Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República, 2.ª série, n.º 145, de 30 de julho de 2014. Legislação farmacêutica compilada. INFARMED I.P., 2014.
- [5] - Deliberação n.º 414/CD/2007. Requisitos a que deve obedecer a instalação das farmácias. Ministério da Saúde e INFARMED I.P., 2007.
- [6] - 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.
- [7] - Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Diário da República, 2.ª série, n.º 303, de 29 de dezembro de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2004.
- [8] - Softreis. Disponível em: <http://www.sier.pt/services/softreis/> (consultado a 05/03/2019)
- [9] - Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde, 2006.
- [10] - Saiba mais sobre: Psicotrópicos e estupefacientes. Nº 22. abril 2010, INFARMED I.P., Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf (Consultado em 30/03/2019)
- [11] - 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.
- [12] - Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. Ministério da Saúde, 2004.
- [13] - 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.
- [14] - Protocolo de colaboração. Via Verde do Medicamento. Disponível em: https://www.apifarma.pt/salaimpresa/noticias/Documents/Protocolo_ViaVerdeMedicamentos_8Jul2015.pdf (consultado a 05/03/2019)

- [15] - Circular informativa n.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015. Projeto Via Verde do Medicamento, INFARMED I.P., 2015.
- [16] - Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 1998.
- [17] - INFARMED, Perguntas frequentes, Medicamentos de uso humano, Farmacovigilância. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia (consultado a 04/03/2019)
- [18] - VALORMED. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/13/spanfarmaciaspan-comunitaria> (consultado a 04/03/2019)
- [19] - Portaria n.º 224/2015, 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Ministério da Saúde, 2015.
- [20] - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, versão 5, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2018.
- [21] - Circular normativa n.º 166/CD/100.20.200. Registos de psicotrópicos e estupefacientes.
- [22] - INFARMED I.P., Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Quest%ff%ffes%2bFrequentes%2bsobre%2bMedicamentos%2bde%2bdispensa%2bexclusiva%2bem%2bfarm%ff%ffcia.pdf/18997b7e-b015-47e3-bc3a-4ad0f6d1e241?version=1.0> (consultado a 1/08/2019)
- [23] - Deliberação n.º 25/CD/2015. 18 de fevereiro de 2015. Atualização do anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia. Ministério da Saúde e INFARMED I.P., 2015.
- [24] - Homeopatia, Farmácias Portuguesas. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/o-que-e-a-homeopatia.html> (consultado a 30/07/2019)
- [25] - Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. 2009.
- [26] - Decreto-lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República n.º 219/2008, Série I de 2008-11-1. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2008.
- [27] - 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.
- [28] - Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República n.º 209/2009, Série I de 2009-10-28. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, 2009.

- [29] - INFARMED, Dispositivos médicos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos> (consultado a 30/03/2019)
- [30] - Fundação Portuguesa de Cardiologia, Tensão Arterial. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/> (Consultado a 30/03/2019)
- [31] - Norma n.º 020/2011 de 28/09/2011, atualizada a 19/0/2013- Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2013.
- [32] - World Health Organization, Diabetes. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consultado a 06/04/2019)
- [33] - Deliberação n.º 145/CD/2010. 4 de novembro de 2010. Ministério da Saúde e INFARMED, I.P., 2010.
- [34] - Deliberação n.º 139/CD/2010 de 21 de outubro de 2010. Atividade de vacinação nas farmácias de oficina. Ministério da Saúde e INFARMED I.P., 2010.
- [35] - 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.

Capítulo III. Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Segundo a legislação atualmente em vigor, a farmácia hospitalar define-se como o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos/serviços e promover a ação de investigação científica e ensino que lhe couber” [1].

O farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar de saúde, envolvendo-se na aquisição e gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição pelos diversos serviços e fornecendo a informação necessária e complementar [2].

O relatório que se apresenta de seguida corresponde ao meu período de estágio curricular em farmácia hospitalar, decorrido nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) que se realizou de 8 de abril a 31 de maio de 2019.

O CHUCB integra o Hospital Pêro da Covilhã, Hospital do Fundão e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, sendo que os SFH se encontram no primeiro, tendo sido este o local onde decorreu o estágio.

O estágio foi dividido em 4 etapas, permitindo a cada estagiário ingressar nos diferentes serviços farmacêuticos, por 2 semanas, de forma individual, havendo assim um melhor acompanhamento dos estagiários por parte dos profissionais. Os 4 setores de atividades foram: Ambulatório, Distribuição em Dose Unitária, Aquisições e Logística e por fim Farmacotecnia.

2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão dos SFH e todo o circuito do medicamento, desde a sua seleção ao seu consumo, pretende promover a eficiência e redução de desperdícios, levando a uma racionalização dos custos. O setor de aquisição e logística do CHUCB é responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos e restantes produtos farmacêuticos.

2.1 Seleção dos medicamentos

Existem cada vez mais fármacos disponíveis no mercado, não sendo possível ao hospital adquirir todos. Requer-se assim uma seleção racional da medicação a disponibilizar no hospital, pretendendo-se obter uma máxima eficácia com o mínimo risco para o doente e o menor custo possível.

A seleção de medicamentos para o hospital é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do CHUCB e tem por base o Formulário Nacional de Medicamentos e as necessidades terapêuticas dos doentes do próprio hospital [3]. A CFT do CHUCB é composta por três médicos e três farmacêuticos, incluindo o farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística do SFH.

Para selecionar um medicamento, a CFT tem em conta diversos fatores, como por exemplo, verifica-se se o medicamento pertence ao Formulário Nacional de Medicamentos [4], se o hospital possui ou não já algum medicamento com o mesmo fim terapêutico e avalia-se os custos do medicamento. Após a seleção do medicamento, este é incluído no guia farmacoterapêutico (GFT) do próprio hospital. Desta forma, o GFT inclui os medicamentos utilizados no hospital, diferindo entre hospitais.

Sempre que é necessário introduzir um novo medicamento que ainda não integre o GFT, o médico requerente tem de elaborar um pedido à CFT, através do preenchimento do impresso de autorização de introdução/exclusão de um fármaco. A CFT avalia este pedido, podendo aceitar ou rejeitar a introdução. Desta forma, a introdução do medicamento no GFT pode ser aprovada, com ou sem critérios de restrição, ou não aprovada [5].

2.2 Sistemas e critérios de aquisição

A aquisição é realizada, diariamente, pelo farmacêutico responsável, que se articula com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH) [3].

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos possuem um PE que é definido pelo farmacêutico, recorrendo ao sistema informático e tendo em conta os consumos dos meses anteriores. Na preparação das encomendas, o próprio sistema informático estabelece uma lista dos produtos que atingiram ou que se encontram abaixo do seu PE, que será depois analisada pelo farmacêutico. Este avalia a necessidade de aquisição ou não do medicamento, tendo em conta o tipo de medicamento (se pertence ao grupo A, B ou C), se possui ou não um consumo regular, *stocks* existentes, as condições oferecidas pelos fornecedores, tipo de aquisição, quantidade a adquirir, entre outros.

Cabe ao farmacêutico executar o pedido de compra, via eletrónica, selecionando a quantidade a encomendar e a data a que a encomenda deverá chegar aos SFH (de forma geral, se for uma encomenda normal, deverá chegar num período de 7 dias, enquanto que se

for urgente, deverá chegar num período de 48 horas). Este pedido de encomenda é então depois enviado ao SLH, que acede ao pedido e emite uma nota de encomenda, que será enviada aos respetivos fornecedores.

No caso dos MEP e benzodiazepinas, deverá ser associado à nota de encomenda um impresso próprio para o efeito, com a requisição deste tipo de medicamentos (“anexo VII” da portaria nº 981/98, de 8 de junho), corretamente preenchido pelo farmacêutico responsável [6].

Caso haja necessidade de se utilizar um medicamento que não possua AIM em Portugal, e se estiver de acordo com o artigo 92º do decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto [7], podem-se realizar aquisições recorrendo-se a uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE). Para a obtenção da AUE, o seu pedido deverá ser aprovado pela CFT e, de seguida, submetido ao INFARMED. Atualmente, a aprovação da AUE é válida por três anos [8,9].

Existem diversos procedimentos administrativos para a aquisição de medicamentos, dependendo das circunstâncias. As aquisições poderão ser realizadas através de concursos públicos centralizados, que são orientados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, recorrendo-se para tal ao “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde”. Estes concursos são vantajosos, no sentido em que permitem simplificar o trabalho administrativo das instituições e permitem que os produtos sejam obtidos em condições mais vantajosas para o hospital.

As aquisições poderão ainda ocorrer por consulta ao abrigo dos acordos quadro, onde existe uma pré-qualificação dos fornecedores com os quais o hospital pode estabelecer contacto (tem também em conta o catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde), negociação direta com o próprio laboratório/fornecedor, compra direta (por contacto com a própria empresa titular da AIM) ou por compras urgentes, recorrendo-se a farmácias comunitárias ou a fornecedores (no caso do CHUCB, recorre-se à Plural).

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à realização de pedidos de encomendas, por via eletrónica, por parte do farmacêutico responsável, que me foi explicando todo o processo à medida que este ia decorrendo. Observei ainda a requisição de um MEP, tendo visto o preenchimento do respetivo impresso.

2.3 Receção e conferência de produtos adquiridos

Após a requisição dos diversos medicamentos e produtos farmacêuticos pelo SFH, estes são rececionados. Primeiramente, o SLH executa uma conferência administrativa e registo informático de entrada dos diversos produtos que são depois encaminhados para os SFH, onde se realiza a sua conferência [5]. Esta ocorre num local independente, que possui um acesso direto ao exterior, para facilitar as cargas e descargas e, apesar de ser separado do armazém central do SFH (armazém 10), é de fácil acesso ao mesmo, encontrando-se de acordo com o manual de farmácia hospitalar [3,5].

A conferência dos diversos produtos é realizada, diariamente, pelo Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) responsável e afeto ao armazém central e pelo assistente técnico do SLH. Estes profissionais conferem, em conjunto, de forma quantitativa e qualitativa, os diversos produtos farmacêuticos rececionados, recorrendo para tal à guia de receção que provém dos SLH sempre em duplicado [3,5]. Verifica-se assim, se o produto rececionado corresponde de facto ao pedido, se a quantidade é a correta e ainda o lote, prazo de validade e se os artigos chegaram em boas condições aos SFH após o seu transporte. Após esta conferência, o TSDT assina a guia de receção, ficando a original nos SFH, enquanto a cópia (ou seja, o duplicado), retorna ao SLH. Se se verificar alguma não conformidade, nomeadamente, embalagens danificadas ou envio de artigos cujas condições de conservação especiais não foram respeitadas durante o transporte (como por exemplo, interrupção da cadeia de frio), estes produtos deverão ser recusados [3].

Existem certos produtos farmacêuticos cuja receção requer um cuidado especial. Caso sejam enviadas matérias-primas, estas devem estar acompanhadas do respetivo boletim de análises, devendo-se verificar se a denominação do produto e o número de lote inscritos no rótulo da embalagem correspondem de facto aos dados inscritos no boletim de análise [5]. Os medicamentos hemoderivados, devem ser enviados com o boletim de análise e o respetivo certificado de autorização de utilização de lote emitido pelo INFARMED. Este certificado, após a receção dos hemoderivados, é arquivado num *dossier* próprio para tal, em conjunto com a fatura [3]. Os MEP e benzodiazepinas devem ser acompanhados pelo respetivo impresso do “anexo VII” [6].

A receção dos medicamentos citotóxicos é feita de forma separada, existindo uma área específica e devidamente assinalada na zona de receção, onde está presente um *kit* de derrames. É ainda necessário verificar se durante o transporte não ocorreu nenhum derrame ou quebra de produto [5].

Durante o processo de receção e conferência, os produtos termolábeis são mantidos num frigorífico que se encontra logo no local de receção, para que depois possam ser armazenados nas câmaras frigoríficas.

Durante o estágio, observei e colaborei no processo de receção das encomendas, onde verifiquei a dupla confirmação dos produtos. Verifiquei ainda o cumprimento dos cuidados especiais quando necessário, como por exemplo, na receção de hemoderivados e MEP em que estes estavam acompanhados pelos documentos adicionais necessários e já referidos.

2.4 Armazenamento

Após a receção, os diversos produtos são enviados para o armazém central do SFH, onde são armazenados de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar [5]. São assim armazenados nos devidos locais pré-definidos, tendo sempre o cuidado de se respeitar as suas

condições de conservação e segurança necessárias. Encontram-se ainda de acordo com o princípio de FEFO.

No armazém central (10), os medicamentos estão organizados por ordem alfabética de DCI em armários rotativos, que se encontram divididos por diversos sectores, nomeadamente: geral, colírios, anestésicos, material de penso, antibióticos, tuberculostáticos, medicação para ambulatório, estomatologia, contraceptivos, leite e hemoderivados. Neste mesmo armazém, encontram-se dois armários de dupla fechadura, onde se armazenam os MEP e benzodiazepinas. O armazenamento é realizado pelos assistentes operacionais (AO) sob orientação do TSDT, excetuando no caso dos MEP e benzodiazepinas, que é realizado pelos próprios TSDT [5].

Os medicamentos citotóxicos estão isolados da restante medicação, numa estante devidamente sinalizada e que possui um estojo para acidentes envolvendo citotóxicos. Esta mesma estante possui uma prateleira que funciona como quarentena para os medicamentos citotóxicos.

Existem ainda estantes para o armazenamento de alimentação entérica e parentérica, dietas e suplementos alimentares e outros medicamentos que, devido ao seu volume, não são possíveis de armazenar ao pé dos restantes. Por fim, na bancada de trabalho, encontram-se algumas gavetas que possuem medicação que é requerida mais frequentemente pelos serviços clínicos (SC), para que facilite e agilize o trabalho dos profissionais.

O armazém central é ainda composto por duas salas para injetáveis de grande volume, duas câmaras frigoríficas (são utilizadas para armazenar os produtos termolábeis e possuem a temperatura devidamente monitorizada), uma sala para desinfetantes e outra para produtos inflamáveis. A sala dos produtos inflamáveis é isolada das restantes e possui uma porta corta-fogo que deverá manter-se sempre fechada. Possui ainda paredes resistentes ao fogo e a sua instalação elétrica é do tipo deflagrante.

Ao longo do estágio colaborei no armazenamento de diversos medicamentos e produtos farmacêuticos, o que me permitiu familiarizar com a organização do armazém.

2.5 Rotulagem

Antes de serem armazenados, os medicamentos que não possuem toda a informação necessária para a distribuição em dose unitária ou sempre que se justifique, devem ser rotulados.

Os TSDT elaboram etiquetas informaticamente, que possuem a seguinte informação: identificação do medicamento por DCI, dosagem, forma farmacêutica, prazo de validade e lote. As etiquetas impressas são validadas pelos TSDT, que registam num impresso a nível informático, as informações relativas aos rótulos (substância ativa, nome comercial do

medicamento, lote, prazo de validade, rótulos a imprimir e número de medicamentos a rotular) [5].

De seguida, cabe aos AO executar a rotulagem dos medicamentos, na qual pode contribuir de forma ativa durante o estágio. No final, os TSDT conferem a rotulagem e fazem a validação final de todo o processo, registando no impresso o número de medicamentos rotulados e de etiquetas desperdiçadas [5]. Este registo é importante, visto que o registo de rotulagem é um indicador de qualidade.

2.6 Controlo de *stocks* e prazos de validades

O *stock* físico dos armazéns deve ser verificado frequentemente, para que se garanta a inexistência de erros ou falhas. Assim, todas as sextas-feiras, faz-se a contagem de: soros, soros de diálise, inflamáveis, desinfetantes, pensos, colírios, anestésicos e pomadas. Para tal, faz-se o cruzamento entre os dados obtidos da contagem realizada pelo profissional e os fornecidos pelo sistema informático. Sempre que se deteta algum erro, tenta-se verificar a sua fonte e corrigi-lo.

Contribuí ativamente neste controlo de *stocks*, tendo colaborado nas contagens semanais. Verifiquei que os erros detetados são registados informaticamente, visto que se trata de um indicador de qualidade. Durante o meu estágio, iniciou-se ainda a contagem, às terças e quartas-feiras, das arcas frigoríficas, suplementos alimentares e dos medicamentos hemoderivados que se encontram no armazém central, tendo eu também tido a oportunidade de participar na contagem destes produtos.

Relativamente aos prazos de validade, mensalmente, é impressa uma listagem onde constam todos os produtos cuja validade expira dentro de um período de 4 meses [5]. A partir desta listagem, verifica-se e regista-se no impresso os medicamentos existentes que efetivamente expiram neste período. O farmacêutico responsável é informado de tais existências, para que tente escoar os produtos. Poderá para tal, contactar outros hospitais para que haja uma troca inter-hospitalar, ou contactar os próprios laboratórios ou fornecedores, para verificar a possibilidade de troca ou crédito desses mesmos produtos, evitando ao máximo a caducidade dos mesmos. No final de cada mês, todos os produtos expirados e que não foram escoados, são transferidos para o armazém 18 (quarentena) [5].

Os medicamentos que se encontram nos carros de cada serviço são também conferidos mensalmente. Os medicamentos cuja validade esteja a expirar nesse mesmo mês, são substituídos por medicamentos com validade mais extensa, sendo que os outros são eliminados.

Para o controlo de validades das *Pyxis*TM, mensalmente, emitem-se listagens dos medicamentos cuja validade expira nesse mesmo mês. Verifica-se de seguida as quantidades a trocar, fazendo-se a devida substituição.

3. Distribuição

O armazém central realiza a distribuição da medicação e produtos farmacêuticos quer para os restantes armazéns pertencentes ao SFH [como por exemplo, o armazém ambulatório (12)] quer para os diversos SC do CHUCB. Para tal, existem diversos sistemas de distribuição, que serão de seguida apresentados.

3.1 Distribuição clássica

Este tipo de distribuição inicia-se com a receção de uma requisição eletrónica nos SFH, elaborada pelo enfermeiro-chefe do respetivo serviço. O TSDT imprime essa requisição e satisfaz o pedido, colocando cada medicamento num saco individual e executando a imputação informática da medicação. A horas pré-definidas, os AO dirigem-se aos diversos SC para entregar os pedidos [5].

Para que haja uma melhor gestão e para que não se corra o risco de sobrecarga dos SFH, cada SC tem dias de semana específicos para executar os pedidos. Contudo, se o serviço necessitar urgentemente de alguma medicação e não for o seu dia para os pedidos, poder-se-á dispensar a medicação, mas neste caso, o AO do próprio serviço terá de vir levantar a medicação ao SFH [5].

Em cada SC, existem limites máximos de requisição de cada medicamento e *stocks* qualitativamente pré-definidos, que são delineados pelo farmacêutico responsável, diretor de serviço e enfermeiro-chefe em conjunto, tendo em conta as necessidades do próprio serviço [5].

Este é também o sistema de distribuição que ocorre entre o armazém central dos SFH e os armazéns periféricos. Nestes armazéns, os *stocks* também possuem uma composição qualitativa e quantitativa definida, mas neste caso, por acordo entre as diferentes áreas do SFH.

Durante o estágio, frequentemente auxiliei na satisfação de pedidos de diversos serviços, havendo sempre posterior validação pelo TSDT.

3.2 Reposição por *stocks* nivelados

3.2.1 Por carregamento e troca de carros

Alguns serviços do CHUCB possuem “carros” de armazenamento dos medicamentos, nomeadamente, a neonatologia, Viatura Médica de Emergência e Reanimação, cirurgia ambulatória, urgência obstétrica, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC) e

Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), sendo que os últimos dois serviços possuem dois “carros”. A reposição dos níveis dos “carros” tem dias fixos para cada serviço [3,5].

Cada carro tem uma composição e quantidade fixa de medicamentos, que é pré-estabelecida pelo SFH e SC em conjunto e que tem em conta a necessidade de cada serviço [3,5]. Estas quantidades estão descritas em cada gaveta de medicamentos do “carro”, para que seja mais fácil saber a quantidade a repor.

No dia pré-determinado, um AO alocado ao SFH recolhe o “carro”. Os medicamentos são repostos, recorrendo-se ao auxílio do PDA (aparelho de leitura ótica) para fazer a leitura dos códigos presentes nas gavetas dos medicamentos e para fazer o seu registo. Após a reposição, existe uma verificação por parte do TSDT e emite-se as folhas de registo de consumo, que acompanham o “carro” até ao serviço. Os “carros” são entregues nos SC pelo AO afeto ao SFH.

No caso da UAVC e UCI, como estas possuem dois “carros”, um deles fica durante a semana no SFH para se fazer a sua reposição. No dia definido, um AO entrega o “carro” repostos no serviço, trazendo de volta ao SFH o segundo “carro”. Desta forma, estes serviços possuem constantemente um “carro” disponível.

No estágio, colaborei na reposição do carro da UAVC, tendo existido sempre supervisão por parte do TSDT responsável.

3.2.2 Por distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM

No CHUCB existem certos serviços que possuem o sistema *Pyxis*TM, que consiste num sistema semiautomático de dispensa da medicação. Os serviços em questão são o bloco operatório, urgência pediátrica, Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) e urgência geral. O *stock* quantitativo e qualitativo de cada *Pyxis*TM, assim como a periodicidade da sua reposição, são também previamente estabelecidos entre o farmacêutico responsável da logística, diretor médico e enfermeiro-chefe do serviço em questão, tendo em conta as necessidades do serviço e o seu consumo [3,5].

Sempre que um medicamento é retirado do *Pyxis*TM, gera-se um consumo. Quando um medicamento atinge o seu valor mínimo de *stock*, passa para a listagem de mínimos. Em dias pré-estabelecidos, faz-se a reposição dos medicamentos, normalmente para os seus valores máximos de *stock*. Para tal, o TSDT afeto à logística emite a listagem de reposição, onde se encontra o medicamento a repor, o seu valor de *stock* máximo e mínimo, a quantidade atual existente no *Pyxis*TM e qual a quantidade a repor [5].

Após a preparação da medicação, o TSDT dirige-se ao serviço, fazendo a reposição do equipamento semiautomático. Os *Pyxis*TM funcionam como armazéns avançados, não se fazendo imputação da medicação, mas sim uma transferência do armazém 10 para o *Pyxis*TM.

Se um determinado medicamento atingir valor zero no *Pyxis*TM e se este for urgente, pode-se fazer a sua reposição, mesmo que não seja o dia definido para reposição do serviço em questão.

Ao longo do meu estágio neste setor, pude colaborar na preparação da medicação para reposição e dirigi-me aos diversos serviços, tendo auxiliado na reposição dos sistemas *Pyxis*TM, o que me permitiu compreender melhor o seu funcionamento e vantagens.

3.3 Distribuição individual diária em dose unitária

3.3.1 Prescrição, validação, preparação e distribuição

A distribuição em dose unitária surge com o intuito de aumentar a segurança no circuito do medicamento, racionalizar de forma mais eficaz a terapêutica, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico do doente, diminuir os riscos de interações, fazer uma melhor gestão reduzindo os desperdícios e os custos e ainda permitir reduzir o tempo que os enfermeiros despendem com aspetos relacionados com a gestão da medicação, permitindo que possam dedicar mais tempo aos cuidados do doente [3].

No CHUCB, a distribuição individual diária em dose unitária é aplicada nos serviços de internamento, nomeadamente: cirurgia (I e II), medicina (I e II), psiquiatria e abuso de substâncias agudos, ortopedia, especialidades cirúrgicas, pediatria, obstetrícia, ginecologia, UAVC, UCI, UCAD, especialidades médicas, gastroenterologia e pneumologia [5]. No Fundão estão presentes ainda a unidade de infeciologia, medicina paliativa, medicina interna e unidade de internamento domiciliário, sendo também a preparação da medicação destas unidades realizada no setor de dose unitária localizado na Covilhã. Cada farmacêutico alocado neste setor, é responsável por um conjunto de SC pré-definidos.

Para cada doente presente num dos serviços de internamento, é feita a distribuição diária da medicação, para um período total de 24 hora, à exceção de sábados, domingos e feriados. Às sextas-feiras a medicação é preparada para 72 horas e no caso de feriados para 48 horas, de forma a cobrir todo o período em que os SFH não estão em total funcionamento.

O processo de distribuição inicia-se com a receção de uma prescrição médica nos SFH, que deverá ser eletrónica, salvo raras exceções devidamente legisladas (inadaptação do médico prescriptor ao sistema informático ou falência do mesmo) [10]. Atualmente, no CHUCB, todas as prescrições recebidas nos SFH são eletrónicas. A prescrição deve possuir: identificação do doente e do médico prescriptor, data de prescrição, identificação do medicamento por DCI, dose, quantidade, forma farmacêutica, posologia e via de administração [3,10].

Após receção da prescrição médica via eletrónica, cabe ao farmacêutico hospitalar fazer a validação da mesma. Pretende-se assim, assegurar a adequação da prescrição à situação clínica do doente, devendo-se estar atento para a deteção de possíveis duplicações,

interações medicamentosas, dose, posologia ou vias de administração incorretas e alergias do doente que poderão comprometer o uso de algum tipo de medicação. Deve-se ainda verificar o cumprimento do GFT do CHUCB e a apresentação da devida justificação no caso de medicamentos de uso restrito [5]. Nesta etapa, o farmacêutico verifica também as quantidades de medicação a enviar ao SC para satisfazer as necessidades do doente e define quais os medicamentos que serão distribuídos por dose unitária ou por distribuição tradicional (por exemplo, os medicamentos multidose, como é o caso dos inaladores, xaropes, entre outros).

Após a validação, o farmacêutico emite o mapa de distribuição para cada SC, onde consta o perfil farmacoterapêutico de cada doente. Este é impresso e enviado para o *Kardex*[®] e para o *Fast Dispensing System* (FDS), que são equipamentos semiautomáticos. O FDS é um sistema de reembalagem de formas orais sólidas e fornece a medicação já individualmente reembalada e rotulada com os dados do doente [5]. O *Kardex*[®] armazena tanto formas sólidas orais como injetáveis de pequeno volume e faz a preparação por medicamento e não por doente, como no caso do FDS [5].

A preparação das gavetas individuais de medicação é executada por TSDT que recorrem aos equipamentos semiautomáticos para auxiliar no processo, por forma a reduzir os erros, o tempo despendido nesta tarefa, melhorar a qualidade do trabalho e racionalizar os *stocks* [3]. Esta preparação ocorre no armazém 12, onde se encontra o *Kardex*[®]. Se necessário, pode-se recorrer ao *stock* de produtos de apoio existentes neste mesmo armazém e que não se encontram nos equipamentos referidos. O próprio *Kardex*[®] emite um documento com os medicamentos necessários e que não pertencem ao seu *stock* (medicamentos externos), recorrendo-se assim ao *stock* de apoio.

Cada SC possui cassetes que são compostas por diversas gavetas, correspondendo cada uma destas a um doente. Para facilitar a distribuição e minimizar os erros, cada gaveta é identificada com informação do doente, nomeadamente: nome completo, número do processo, data de nascimento, número da cama onde se encontra, SC e data da administração [5,11]. Caso existam doentes com nomes similares (um ou mais nomes iguais ou nomes invulgares) é então colocada uma sinalética “nomes idênticos”, para alertar os profissionais de saúde [5]. Para o caso de existir certa medicação que, devido à sua dimensão, não caiba na gaveta destinada ao doente, esta é colocada em caixas de apoio de maiores dimensões devidamente identificadas com o SC a que se destina. A medicação, por sua vez, é identificada com uma etiqueta impressa de forma eletrónica, com informação identificativa do doente. Se existir alguma medicação que, devido à sua falta momentânea nos SFH, não possa ser enviada para os SC, coloca-se então dentro da gaveta correspondente, uma etiqueta que permita notificar o serviço [5].

No caso de medicamentos termolábeis, estes são identificados com os dados do doente e são depois transportados até ao devido SC em termoacumuladores, para que se mantenha as

condições de conservação necessárias [5]. Existe também um especial cuidado na forma de armazenamento dos medicamentos fotossensíveis. Estes são acondicionados de forma a estarem protegidos da luz, para que se mantenha a sua integridade.

Após realizada a preparação pelos TSDT, as cassetes e as caixas de apoio são entregues aos farmacêuticos hospitalares para que estes possam conferir a medicação, verificando-se se não existe nenhum erro [5] (por exemplo, nas dosagens ou princípios ativos), falha ou troca, assegurando-se que toda a medicação é enviada aos SC de forma correta. Para que haja um controlo de qualidade, após a verificação das cassetes, o farmacêutico faz um registo informático num Excel, do número total de doentes de um dado serviço e o número de erros detetados na conferência da medicação, registando-se assim as não conformidades. Este registo é importante pois, sendo um indicador de qualidade, existe um objetivo mensal de se obter uma percentagem de erros inferior a 0,4%. Após esta conferência, realiza-se a imputação informática da medicação.

Existem certos medicamentos que, devido ao risco de efeitos adversos, estão sujeitos a uma movimentação por lotes, devendo-se fazer o registo eletrónico do lote do medicamento sempre que estes sofram um movimento (transferências, imputações ou revertências) para que haja uma maior facilidade na sua rastreabilidade [5]. São estes os antineoplásicos e imunomoduladores, fatores estimuladores de hematopoiese, anti-infecciosos (antivíricos), anticorpos monoclonais, entre outros.

Posteriormente, e a horas pré-determinadas, AO dos SFH realizam a entrega da medicação nos respetivos SC, devendo levar consigo um impresso de cumprimento do horário de entrega da medicação, que deve estar assinado pelo farmacêutico e pelo AO [5]. Um elemento dos SC recebe a medicação, devendo também assinar o impresso. O AO recolhe as cassetes do dia anterior, para que possam ser novamente utilizadas.

3.3.2 Prescrições alteradas, pedidos urgentes e transferências

As situações clínicas dos doentes estão em constante mudança, podendo haver necessidade de ajuste terapêutico, alteração das prescrições, transferência do doente de serviço ou até mesmo este ter alta, condicionando assim a medicação que é enviada. Através do sistema informático, o farmacêutico tem acesso a toda esta informação. Desta forma, se as cassetes já preparadas ainda não tiverem sido imputadas e entregues, pode-se realizar as alterações necessárias, acrescentando-se ou retirando-se medicação consoante a informação proveniente da prescrição alterada ou até mesmo retirando-se por completo toda a medicação da gaveta, caso o doente tenha tido alta. Caso a medicação já tenha sido imputada e entregue, verifica-se qual a medicação acrescentada através da prescrição alterada e envia-se esta em sacos devidamente identificados. Se houver transferência de um doente de um SC para outro, basta então executar a transferência também da sua medicação.

Neste sistema de distribuição, poderão ainda ocorrer pedidos urgentes. Estes pedidos são para os casos de haver necessidade de uma medicação que não esteja nos *stocks* dos próprios serviços e caso não se encontre no horário de entrega da dose unitária do dia seguinte do serviço requisitante [5]. Novamente através do sistema informático, recebe-se nos SFH o pedido urgente. Este é preparado e satisfeito pelos farmacêuticos ou TSDT, devendo assegurar a terapêutica até ao próximo envio da medicação. Coloca-se numa caixa destinada aos pedidos urgentes e de seguida um AO faz a entrega do pedido em horários pré-definidos, levando consigo um impresso, onde deverão assinar tanto o AO que faz a entrega como quem a recebe. Se houver alguma urgência por parte do SC em adquirir a medicação, não podendo aguardar pelo horário de entregar pré-definido, então um AO do próprio SC pode-se dirigir aos SFH e levantar a medicação.

Por vezes, nem toda a medicação enviada é administrada ao doente, sendo devolvida aos SFH. Os TSDT estão responsáveis por verificar o estado da medicação e executar as revertências [5]. Normalmente, os medicamentos recebidos são revertidos, a nível informático, no próprio perfil do doente. Caso a medicação não esteja identificada, não se sabendo a que doente corresponde, reverte-se então ao SC.

Durante o período de estágio em que estive neste setor, tive a oportunidade de acompanhar todo o processo de distribuição em dose unitária. Observei a receção e validação das prescrições médicas, onde verifiquei que sempre que o farmacêutico tinha alguma dúvida em relação à prescrição ou detetava algum erro, contactava de imediato o médico prescriptor. Quando, após contacto com o médico prescriptor se realiza, por exemplo, um ajuste de dose ou alteração da frequência de administração do medicamento, o farmacêutico deve fazer o registo destas intervenções a nível informático. Estas intervenções são também um importante indicador de qualidade, indicando-se se levam a um impacto económico ou de qualidade (para o doente). Tive ainda a oportunidade de auxiliar no cálculo do número de ampolas, para 24 horas, necessário a enviar ao SC, no caso da medicação para perfusão intravenosa. Este cálculo é feito tendo em conta a velocidade de perfusão, a dosagem de cada ampola e a dose prescrita pelo médico.

Com o apoio dos TSDT, observei a preparação da medicação, onde me foi possível perceber melhor o funcionamento do *Kardex*[®] e FDS e compreender os benefícios a eles associados. Observei ainda o processo das revertências.

Colaborei na conferência das gavetas já preparadas assim como na preparação dos pedidos urgentes e prescrições alteradas. Durante a conferência, por vezes, detetei erros, nomeadamente, medicação que estava trocada ou em falta. Nestes casos, para além de ter de registar a deteção do erro no Excel de registo, tive ainda de descrever informaticamente a não conformidade (causa da não conformidade, correção, classificação da não conformidade, nome e data). Durante a conferência, fui sendo sensibilizada para a necessidade e importância do registo dos lotes, para que possa haver rastreabilidade da medicação, como já

referido anteriormente. Fui ainda alertada para a existência de diversos indicadores de qualidade neste setor, sendo importante prestar atenção a estes e fazer o devido registo. Os registos são importantes na medida em que permitem perceber onde ocorrem mais falhas e quais os erros mais frequentes, para que se possa aplicar medidas no sentido de minimizar os erros.

3.4 Distribuição a doentes em ambulatório

Recorre-se à distribuição de medicamentos em regime ambulatório em casos específicos, nomeadamente, quando é necessário haver um maior controlo e vigilância em certas terapêuticas devido a efeitos secundários graves, quando é necessário garantir que há uma adesão à terapêutica por parte do doente e ainda pelo facto de certos medicamentos só serem 100% comparticipados no caso de serem dispensados pelos SFH [3].

No CHUCB, o sector de distribuição de medicamentos a doentes ambulatórios tem um acesso exterior aos serviços farmacêuticos e é facilmente acessível, estando próximo da circulação normal destes doentes [3]. Durante o meu período de estágio, o horário de serviço decorreu de segunda-feira a sexta-feira das 9.00 h às 17.00 h, sendo os atendimentos realizados por farmacêuticos hospitalares.

Este setor está equipado com dois postos de atendimento que possuem uma divisão física entre si, para que se garanta uma maior privacidade e confidencialidade no atendimento ao doente. Cada posto está equipado com um computador, para que se possa aceder ao sistema informático que auxilia nos atendimentos. São garantidas todas as condições de conservação e dispensa ideais aos medicamentos [3]. Existe um armário onde se encontram diversos medicamentos agrupados por: planeamento familiar, reumatologia, neurologia, nefrologia, oncologia, tuberculostáticos, MM e outros. Dentro destes grupos, os medicamentos encontram-se ordenados por ordem alfabética da DCI e segundo as dosagens. Existe um cofre de dupla fechadura onde são armazenados os MEP e benzodiazepinas, que se encontram organizados de forma semelhante à já referida, e ainda os medicamentos hemoderivados. Para os medicamentos termolábeis (como por exemplo, as epoetinas, omalizumab, entre outros) existem 2 frigoríficos para o seu armazenamento cuja temperatura e humidade são controladas. Por fim, neste setor existe ainda um sistema de automação farmacêutico (Consis®) onde está armazenada a restante medicação. Este sistema para além de permitir uma dispensa mais rápida, permite também reduzir os erros de dispensa, visto que é o próprio sistema que disponibiliza a medicação.

Para que haja um controlo apertado dos *stocks* e devido à existência de medicamentos de elevado valor monetário neste setor, é realizada uma contagem semanal de todos os produtos existentes no setor ambulatório (a contagem dos MEP e benzodiazepinas é feita separadamente), confrontando-se com as existências a nível informático [5].

Os pedidos de reposição de *stocks* são realizados à terça-feira, havendo uma transferência dos produtos do armazém central para o armazém ambulatório.

Durante o estágio tive a oportunidade de participar na verificação dos *stocks*, tendo realizado as contagens semanais. Tive ainda a oportunidade de participar no processo de reposição de *stocks*, verificando se os pedidos tinham sido satisfeitos corretamente e tendo feito o devido armazenamento dos diversos produtos.

A dispensa de medicamentos a doentes em ambulatório é sempre gratuita para o doente e pode ser realizada para doentes provenientes de consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e, excecionalmente, da urgência do CHUCB. Os medicamentos que poderão ser dispensados são os abrangidos pela legislação ou que possuem uma autorização pelo Conselho de Administração (CA) [5]. Poderão ainda ser dispensados medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, desde que prescritos em consultas especializadas, devendo o médico prescriptor referir o regime excecional [12]. Os custos destas dispensas são da responsabilidade do hospital do SNS onde a prescrição é feita, ou da Administração Regional de Saúde territorialmente competente ou ainda do subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada responsável [12].

No CHUCB, as condições devidamente legisladas cujos medicamentos são dispensados em regime ambulatório são: doenças do foro oncológico, insuficiência renal crónica, Vírus da Imunodeficiência Humana, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, síndrome *Lennox-Gastaut*, doença de Machado-Joseph, acromegália, planeamento familiar, artrite reumatoide, síndrome de Allagille e Fallot. Para além dos medicamentos legislados, pode haver ainda dispensa de medicamentos não legislados através do regime de ambulatório, caso exista autorização do CA, como já referido. Tal verifica-se para condições como: hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, transplantados hepáticos e de intestino, transplantação (novos imunossupressores e antivíricos), Vírus da Imunodeficiência Humana (outros anti-infecciosos), entre outros [5].

Para que possa haver uma dispensa, é necessário primeiramente existir uma prescrição que, salvo exceções definidas por lei, deverá ser eletrónica. Se a prescrição for externa à unidade hospitalar onde a dispensa é realizada (o que poderá ocorrer no caso dos medicamentos biológicos), deverá então ser apresentada uma prescrição materializada que contenha uma vinheta médica e assinatura do médico prescriptor [12,13].

Perante a prescrição, o farmacêutico é responsável pela sua validação, verificando se esta possui a identificação correta da substância prescrita por DCI, dosagem, forma farmacêutica, posologia e duração da terapêutica. Deve ainda validar a identificação do utente, através da verificação do cartão de identificação e número de processo hospitalar, se possível. Caso não seja o próprio doente a adquirir a sua medicação, esta poderá ser dispensada ao seu cuidador, mediante apresentação de um documento comprovativo do número de identificação

peçoal e registando-se o número identificativo do cuidador [13]. Após a validação e verificação, o farmacêutico poderá então realizar a preparação e dispensa da medicação.

No ato da cedência, o farmacêutico deve fornecer informação sobre a medicação ao utente ou prestador de cuidados (posologia, possíveis efeitos secundários, entre outros) e esclarecer qualquer dúvida existente, com o objetivo de promover o correto uso da medicação e a adesão à terapêutica. A informação verbal pode ser complementada por informação escrita, através da cedência de folhetos informativos e pictogramas, já elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor.

Por fim, é necessário realizar-se o registo informático da dispensa, sendo importante anotar no processo do doente o número de unidades de medicamento dispensadas, os lotes correspondentes, data da dispensa e a identificação de quem levantou a medicação [5]. Após o registo, o sistema informático fornece um número de imputação correspondente a cada cedência.

O programa informático disponibiliza informação sobre o doente e permite verificar a data da próxima consulta. Desta forma, disponibiliza-se a quantidade de medicação necessária até à próxima consulta, no caso de esta ser num período máximo de um mês. No caso da duração do tratamento ser superior a um mês, faz-se uma dispensa parcelar correspondente a apenas um mês [5]. Esta racionalização pretende garantir um melhor acompanhamento do doente e ainda diminuir o impacto económico e gestão de *stocks*. A terapêutica antirretroviral é uma exceção visto que, tendo em conta a legislação em vigor, a dispensa da medicação é feita para um período mínimo de 90 dias, salvo indicação clínica em contrário, no sentido de evitar idas a consultas médicas desnecessárias e melhorando assim a adesão à terapêutica, havendo uma maior probabilidade de sucesso desta [14]. No CHUCB, esta medicação é dispensada para um período de 2 meses, para que possa haver um melhor acompanhamento terapêutico por parte do médico. Outra exceção é a medicação associada ao planeamento familiar, nomeadamente os contraceptivos orais/anel vaginal, que poderão ser disponibilizadas para um período de 3 meses.

Caso seja a primeira vez que o doente faz a medicação, após a cedência de toda a informação e esclarecimento de dúvidas, este deve assinar um “Termo de Responsabilidade” em que declara que compreendeu toda a informação disponibilizada pelo farmacêutico e em como assume total responsabilidade pelo correto uso da medicação e cumprimento do regime terapêutico. Caso a terapêutica tenha um custo superior a 200 euros, o utente é confrontado com este valor, como forma de sensibilização da importância do correto cumprimento da terapêutica [5].

No setor ambulatorio é de extrema importância a realização da farmacovigilância. Por existir um contacto direto com o doente, o farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada e facilitada para a deteção de efeitos adversos da medicação e, por conseguinte, a realização da farmacovigilância. No setor de ambulatorio do CHUCB são, periodicamente, selecionados

medicamentos para a realização de farmacovigilância ativa. Esta seleção é feita com base no número de doentes a utilizar o medicamento, frequência de efeitos adversos detetados, custo do medicamento e ainda no facto de estarem sujeitos a monitorização adicional. Atualmente, os fármacos que se encontram sob farmacovigilância ativa são: afatinib, alectinib, ibrutinib, palbociclib e imraldi (biossimilar de adalimumab). Durante o estágio, tive a oportunidade de elaborar um impresso de farmacovigilância ativa para cada um destes medicamentos, contendo a indicação terapêutica, efeitos adversos descritos no RCM consoante a sua frequência, atitude à reação adversa e medicação concomitante. Quando um doente se dirige ao setor ambulatorio para adquirir um destes medicamentos, o farmacêutico questiona-o relativamente a efeitos adversos detetados durante o período de tratamento anterior, com o intuito de preencher o impresso. Se necessário e oportuno, faz-se a notificação ao INFARMED.

Existe ainda um conjunto de medicamentos sujeitos a um seguimento farmacoterapêutico visto que, devido ao seu elevado valor económico, é necessário verificar se está a haver um cumprimento da terapêutica por parte do doente. Sempre que é dispensado um destes medicamentos, faz-se um registo da data da dispensa e do doente a quem se destina. Se se verificar, através destes registos, que não está a haver uma adesão da terapêutica por parte do doente, os SFH notificam a situação ao médico prescriptor, para que este tome conhecimento da situação [5].

Diariamente, confere-se o receituário do dia anterior com o objetivo de detetar possíveis erros. Para tal, verifica-se se o medicamento dispensado corresponde ao prescrito, se a quantidade e dosagem estão corretas e se o utente e o subsistema selecionados são os corretos. Executa-se ainda o envio para faturação de todo o receituário faturável.

3.5 Medicamentos sujeitos a controlo especial

Para além da dispensa direta ao utente, o setor ambulatorio é ainda responsável pelos circuitos especiais de medicamentos hemoderivados, estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas.

3.5.1 Circuito de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Os MEP são substâncias que atuam diretamente no SNC, podendo atuar como depressores ou estimulantes. Devido às suas propriedades, podem ser medicamentos extremamente úteis. Contudo, os MEP estão associados a abusos e atos ilícitos, requerendo-se legislação específica e um controlo apertado, incluindo nos próprios SFH [15]. Desta forma, o setor ambulatorio está também responsável pela distribuição destes produtos. No decreto-lei nº 15/1993, de 22 de janeiro, encontram-se tabelas em anexo que enumeram os diversos estupefacientes e psicotrópicos [16].

Os movimentos dos MEP entre o SFH e os SC ocorrem mediante apresentação de um livro de registo/requisições (“anexo X” da Portaria nº 981/98, de 8 de junho) que é de venda exclusiva da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A. [6]. Contudo, no CHUCB, existem quatro SC que possuem o sistema semiautomático Pyxis™, como já referido anteriormente, não necessitando deste mesmo livro de requisições, pois são impressas listagens diretamente do sistema semiautomático, conforme autorização do INFARMED.

O processo de cedência de MEP, inicia-se com a apresentação do requisito “anexo X”, devidamente preenchido pelo enfermeiro que efetuou a administração e assinado pelo Diretor do Serviço (ou legal substituto). Em cada requisição são identificados os doentes e respetivo número de processo clínico, serviço requisitante, substância ativa (cada requisição poderá apenas conter uma), forma farmacêutica, dose e administrações efetuadas, para que se possa proceder à reposição das quantidades consumidas nos serviços. Após validação por parte do farmacêutico, este deverá registar a quantidade a ceder e os respetivos lotes (permite, se necessário, rastrear o medicamento a qualquer momento) e ainda assinar em local próprio no “anexo X”, assim como quem recebe os MEP. Em caso de constituição de *stock* temporário nos SC ou devoluções, a identificação do doente é substituída pelo respetivo registo de constituição/devolução [5].

As folhas de requisição são autocopiativas [6]. Desta forma, o original do “anexo X” permanece nos SFH, enquanto o duplicado segue para o SC requisitante com os MEP.

Para finalizar, executa-se o impute informático, fazendo-se um registo de consumo por serviço. O sistema fornece um número de registo da imputação que deverá ser registado no “anexo X”. Por fim, arquiva-se os “anexos X”, separando os requisitos das benzodiazepinas dos de estupefacientes. Posteriormente, as requisições são conferidas por outro farmacêutico, que recorre ao número de registo da imputação, para aceder ao registo informático. Após a conferência, as requisições de “anexo X” são entregues à assistência técnica, que procede aos registos necessários e recolhe a assinatura da diretora dos SFH (ou seu legal substituto) [5].

Nestes SCs, os MEP são devidamente armazenados em cofres metálicos de fechadura dupla, onde se mantêm os registos de consumo dos MEP.

No caso dos SC que possuem o sistema Pyxis™, o processo de reposição é diferente. Cada SC tem um *stock* definido consoante as suas necessidades e que é acordado com o próprio SFH. Diariamente, são impressas as listagens dos quatro serviços em questão, onde se observa os *stocks* máximos, mínimos, os atualmente existentes e as necessidades de reposição. Com base nestas listagens, os SFH prepararam a medicação necessária. A reposição é efetuada pelos próprios farmacêuticos que se dirigem aos SC e recarregam os Pyxis™ [5].

Devido à necessidade de um controlo apertado deste tipo de medicação, mensalmente, os farmacêuticos afetos à área de ambulatório deslocam-se aos diversos SC, procedem à

contagem dos MEP e verificam os seus prazos de validade e lotes. Se necessário, efetuam correções, nomeadamente, substituição de medicamentos que possuem prazos de validade curtos, que serão realocados a outros serviços com maior consumo, evitando assim o desperdício [5].

Semanalmente, confere-se o *stock* destes produtos. Para tal, faz-se a sua contagem física e compara-se com as existências em *stock* informático.

Trimestralmente, é enviado ao INFARMED, em suporte informático, uma relação dos movimentos dos estupefacientes usados em tratamento médico.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar o circuito destes produtos, tendo auxiliado na dispensa, executado o impute informático das requisições “anexo X”, conferência das imputações, colaborado na reposição dos Pyxis™ e inclusive tendo-me dirigido aos diversos SC, onde se verificou as existências dos MEP e onde se, efetivamente, procedeu à troca de medicação com prazo de validade curto.

3.5.2 Circuito de medicamentos hemoderivados

No sentido de facilitar a deteção da relação entre a administração de medicamentos derivados de plasma e o surgimento de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, estes medicamentos têm um circuito de distribuição especial, do qual o setor ambulatorio está responsável, excetuando o plasma fresco congelado inativo, que se encontra a cargo do serviço de imuno-hemoterapia (esta exceção está prevista pelo despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro, publicado no Diário da República, 2ª série, nº 251, de 30 de outubro de 2000 [17]). Desta forma, este setor é responsável pela distribuição dos medicamentos hemoderivados para os SC do CHUCB e para os doentes em regime ambulatorio atendidos nas consultas externas do CHUCB (apenas medicamentos abrangidos pela legislação ou autorizado pelo CA) [5].

Todos os atos de requisição, distribuição e administração devem ser registados, recorrendo-se ao respetivo impresso de registo dos medicamentos hemoderivados que se encontra em anexo no despacho anteriormente referido. Este impresso é composto por uma “Via Farmácia” (anexo III) e uma “Via Serviço” (anexo IV). Ambas as vias são semelhantes, sendo compostas pela identificação do médico e doente (quadro A), requisição/justificação clínica (quadro B) e registo de distribuição (quadro C). Adicionalmente, a “Via Serviço” possui ainda o quadro D, onde se requer o registo da administração. Estes impressos são produzidos na Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A. [17].

Os quadros A e B são preenchidos pelo médico no sentido de requerer a medicação. O farmacêutico ao receber esta requisição, e antes de executar a dispensa, deve confirmar o correto preenchimento destes quadros e validar a requisição. Só de seguida é que poderá proceder à dispensa e então preencher corretamente o quadro C (registra-se o lote do

medicamento, laboratório de origem/fornecedor e número de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED). A cada unidade medicamentosa que é fornecida, é associada uma etiqueta onde se encontra identificado o doente a quem se dirige e o serviço requisitante. O profissional que vem adquirir a medicação deverá assinar o impresso, datar e registar o seu número mecanográfico [5].

Após imputação informática do medicamento hemoderivado dispensado, é apontado o número de registo da imputação na “Via Farmácia”. Esta é de seguida arquivada nos SFH, enquanto a “Via Serviço” é enviada novamente para o serviço requisitante. O enfermeiro que executa a administração do medicamento fica responsável pelo preenchimento do quadro D desta via [5].

Se, após o término do tratamento, não se tiverem administrado todas as unidades medicamentosas, é obrigatório, no prazo de 24 horas e tendo em conta as condições de conservação inscritas na embalagem, a devolução destas aos SFH [5]. Nestes casos, o enfermeiro regista no quadro D a devolução, datando e assinando. O farmacêutico ao receber a devolução, regista-a informaticamente e anota na “Via farmácia” o número de unidades devolvidas e número de registo dessa mesma devolução.

No caso de doentes em regime ambulatorio, como é o caso dos hemofílicos, o processo é diferente. O doente terá de datar e assinar a “Via Farmácia” e esta fica arquivada, conjuntamente com a “Via Serviço” nos SFH.

Durante o estágio, tive a oportunidade de observar de perto o circuito destes produtos e inclusive participar na imputação e cedência da medicação.

4. Gestão de risco do medicamento

Para que se garanta um uso seguro da medicação, os SFH adotaram diversos sinais de alerta para os colaboradores que utilizam esta medicação [5].

No caso de um mesmo medicamento estar disponível em diferentes dosagens, estas são diferenciadas através de cores indicativas das dosagens. A cor vermelha é utilizada para as dosagens mais elevadas, o amarelo para dosagens intermédias e o verde para dosagens mais baixas.

Existem medicamentos potencialmente perigosos que podem apresentar um elevado risco para o doente, sendo sinalizados com o dístico apresentado na figura 10. Os eletrólitos e algumas soluções concentradas são exemplos deste tipo de medicamentos, devendo ser armazenados separadamente dos restantes medicamentos.



Figura 10: Sinalética representativa dos medicamentos potencialmente perigosos.

Quando existem medicamentos que possuem embalagens semelhantes e que estão armazenados de forma próxima (encontram-se na mesma gaveta ou prateleira) podendo causar confusão e suscetibilidade a erros, utiliza-se a sinalética apresentada na figura 11.



Figura 11: Sinalética representativa dos medicamentos com embalagens idênticas.

Existem medicamentos que poderão ter um nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, que são os denominados medicamentos *Look-Alike*, *Sound-Alike* (LASA). Nestes, é também necessário aplicar práticas seguras [18]. Desta forma, no local de armazenamento dos medicamentos LASA, estes são identificados, fazendo-se uma alteração do grafismo na denominação, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhando.

5. Produção e controlo

Ao longo dos tempos, tem existido um decréscimo no número de MM preparados a nível hospitalar. Contudo, a exigência de se produzir um produto seguro e eficaz mantém-se, requerendo-se um cuidado apertado em todo o processo de produção e no local onde esta ocorre [3].

No CHCUB, o setor de farmacotecnia é o local do SFH onde são preparados diversos medicamentos, nomeadamente, preparações de nutrição parentérica (NP), MM estéreis, fármacos citotóxicos e MM não estéreis. Este é também o setor responsável pela reembalagem de medicamentos. Devido à enorme diversidade de atividades associadas a este setor, é necessário que este possua as condições de equipamento e instalações necessárias à sua realização. Desta forma, o setor de farmacotecnia é composto por uma sala de reembalagem, uma sala de produção de MM não estéreis e ainda uma sala onde se encontram instalados os sistemas modulares de salas limpas para preparação de NP, citotóxicos e MM estéreis.

5.1 Reconstituição de fármacos citotóxicos

Todos os fármacos citotóxicos injetáveis que são administrados nas instalações do CHUCB são previamente preparados nos SFH, existindo para tal uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos (UCPC). Esta UCPC é composta por um sistema modular de salas limpas, que possui uma pré-sala e uma sala de preparação dos citotóxicos injetáveis [5]. A pré-sala é onde o manipulador se equipa e desinfeta as mãos. A sala de preparação é onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV), dentro da qual se executam as preparações. A pré-sala possui uma pressão positiva enquanto a sala de preparação possui uma pressão negativa, para que se garanta que as partículas existentes na sala de preparação não contaminam os restantes espaços, protegendo assim o ambiente [19].

A CFLV, classe II, tipo B, é uma câmara de Segurança Biológica que se adequa à preparação de citotóxicos, visto que garante a proteção tanto dos manipuladores, como dos medicamentos e do ambiente [19]. O ar possui um fluxo vertical descendente e unidirecional [19] e é expulso para o exterior (daí ser “tipo B”). Como estão presentes 2 filtros *high-efficiency particulate air* (HEPA), tanto o ar que entra como o que sai da câmara, é filtrado [5].

Para que se inicie a preparação de um citotóxico, é necessário que exista previamente uma prescrição médica, que é feita com base nos protocolos já estabelecidos e aprovados (ver exemplos de protocolos no anexo V). No CHUCB, todas as prescrições médicas são feitas por via eletrónica, à exceção das prescrições de bevacizumab e mitomicina do serviço de oftalmologia, para o qual o médico faz a prescrição em papel, preenchendo um impresso codificado para esta finalidade.

Após um contacto, via telefónica, por parte do enfermeiro afeto ao Hospital de Dia, a confirmar a necessidade de preparação da medicação para um determinado doente, pode-se iniciar todo o processo de validação, preparação e distribuição.

Primeiramente, o farmacêutico afeto ao setor de farmacotecnia valida a prescrição. Para tal, deverá verificar se a terapêutica se adequa à patologia, o número e dia do ciclo do tratamento e se as doses são as corretas [5]. Após esta validação, está-se apto a iniciar o processo de preparação do citotóxico.

O farmacêutico emite, em duplicado, um formulário de citotóxicos, onde consta a seguinte informação: serviço requerente, identificação e dados do doente (nome, número do processo, data de nascimento, idade, peso, altura, superfície corporal), diagnóstico, protocolo prescrito e a sua periodicidade, descrição da medicação (DCI, dosagem, via de administração, tempo de administração, solvente a utilizar e o seu volume necessário (se aplicável)) com a respetiva ordem pela qual deverá ser administrada. O original fica arquivado nos SFH, enquanto o duplicado vai para o serviço requisitante. O farmacêutico emite ainda um rótulo para o citotóxico que será preparado, onde está identificado o serviço requerente, o doente,

citotóxico preparado e o seu solvente, volume do citotóxico, da solução de diluição e total preparado, via e tempo de administração, data e hora da preparação, estabilidade após preparação e condições de conservação. A designação “Citotóxicos” deverá ser realçada e o rótulo deverá ser rubricado pelo farmacêutico [5].

A partir do formulário, e caso o protocolo possua pré-medicação, o farmacêutico faz a sua preparação. Para tal, recorre à medicação que se encontra armazenada nas gavetas presentes na sala do setor de farmacotecnia, colocando a medicação num saco de plástico e fechando-o.

O farmacêutico seleciona ainda os citotóxicos e as soluções de reconstituição e/ou diluição necessárias para a satisfação da prescrição e os materiais indicados à sua preparação. Todos estes medicamentos e materiais são colocados num tabuleiro metálico que é depois colocado no interior do “*transfer*”, para que se tenha acesso a estes no interior da sala de preparação. É de referir que apenas uma das portas do “*transfer*” pode ser aberta de cada vez, para que não se comprometa a qualidade do ar da sala limpa e, conseqüentemente, a qualidade da preparação realizada [5].

Deve-se fazer o registo dos lotes de toda medicação, solventes e materiais que são utilizados para a preparação dos citotóxicos, para que se permita uma rastreabilidade [5]. Toda a medicação é ainda imputada informaticamente.

O farmacêutico acede à pré-sala, onde se equipa devidamente [cobrir-pés, touca, máscara (bico de pato com filtro P2), bata esterilizada], lava e desinfeta as mãos e coloca dois pares de luvas [5]. Só assim é que está apto a aceder à sala de preparação e dirigir-se à CFLV.

Todas as preparações de citotóxicos injetáveis são executadas no interior da CFLV, que possui uma porta de vidro frontal que se posiciona de forma a proteger o manipulador. Após a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos injetáveis, estes são protegidos com papel de alumínio, onde se coloca o rótulo para fácil identificação. O manipulador coloca a preparação final de volta no “*transfer*”, para que esta seja recolhida e acondicionada de forma a ser enviada ao serviço [5].

No CHUCB foi adotada uma sinalética de forma a facilitar a identificação dos citotóxicos e aumentar a sua segurança, diferenciando-os, de acordo com a sua classificação em caso de extravasão, em: citotóxicos, citotóxicos vesicantes e citotóxicos irritantes. Esta sinalética está disponível em forma de autocolante, para que se possa colar na própria embalagem do citotóxico preparado. No setor de farmacotecnia, está disponível uma lista com os diversos citotóxicos e qual a sinalética a utilizar para cada um deles [5].

Após a colocação da devida sinalética no citotóxico, este é colocado num saco, em conjunto com o formulário devidamente assinado pelo farmacêutico (este formulário é o duplicado e fica arquivado no serviço requisitante) e a pré-medicação, se aplicável. De seguida, acondiciona-se toda a medicação do doente num saco identificativo de citotóxico e coloca-se

numa maleta hermética (esta encontra-se devidamente identificada com a sinalização de “material citotóxico”), onde é transportado para o serviço. A entrega da medicação no serviço é da responsabilidade dos AO, que deverão fazer acompanhar a medicação com o original do formulário de citotóxicos, devidamente assinado pelo farmacêutico responsável, para que este seja assinado pelo enfermeiro, devolvido e posteriormente arquivado nos SFH. Deve ainda levar o impresso onde se regista o tempo de preparação e entrega de quimioterapia. Neste impresso, deve ser registada a hora da confirmação da prescrição (a realizada por via telefónica) e a hora de receção da terapêutica no serviço. Este registo é importante visto que a demora média de entrega da terapêutica é um indicador de qualidade, pretendendo-se sempre que a média do tempo entre a confirmação da prescrição e a sua entrega no serviço seja inferior a 2 horas (deve haver uma satisfação deste valor em pelo menos 97% dos pedidos, por mês) [5].

Durante o meu estágio neste setor, foi-me possível observar e acompanhar todo o circuito dos citotóxicos. Observei a receção e validação das prescrições médicas, colaborei na preparação da pré-medicação e ajudei na seleção dos medicamentos e materiais necessários à reconstituição dos citotóxicos. Ao longo de todo este processo, percebi a vantagem de existir uma UCPC no hospital. O facto de existir uma centralização permite uma diminuição de materiais utilizados e uma redução no desperdício de fármacos, diminuindo-se assim os custos. Devido às suas instalações, permite ainda uma maior qualidade das preparações.

Após a imputação e registo informático das preparações realizadas, arquiva-se o formulário de citotóxico, havendo um arquivo para cada doente. Durante o estágio, estive encarregue de realizar este arquivo.

A temperatura do sistema modular assim como as pressões da pré-sala e sala de preparações requerem um controlo apertado, para que se garanta que se encontram dentro do intervalo desejado. Para tal, faz-se um registo diário destes valores. Ao longo do estágio, participei nos registos destes valores, de ambas as câmaras presentes na sala de farmacotecnia.

Tive a oportunidade de contactar com diversos protocolos de quimioterapia, tendo-me apercebido da grande variedade existente, quer de diagnósticos quer de protocolos e fármacos. No anexo V estão apresentados os protocolos com que contactei durante o estágio.

É importante manter os *stocks* dos medicamentos citotóxicos corretos. Desta forma, no final do dia verifica-se sempre se os citotóxicos realmente utilizados correspondem aos números informáticos registados. Semanalmente, são feitas também as contagens de *stock* quer dos medicamentos citotóxicos quer dos restantes medicamentos e produtos associados a este setor (como exemplo, os soros fisiológicos, glucose, entre outros). Durante o estágio neste setor, estive responsável pela realização destas contagens dos *stocks* físicos. Estes dados são depois comparados aos informáticos e, se detetada alguma discrepância, tenta-se encontrar a origem do erro e corrigi-lo.

5.2 Preparação de nutrição parentérica

Para a reconstituição, mistura e aditivação de bolsas de NP e ainda preparação de outros medicamentos estéreis, o setor de farmacotecnia possui um segundo sistema modular. Este é também composto por uma pré-sala e uma sala principal, assemelhando-se ao sistema modular para a preparação de citotóxicos. A grande diferença reside no facto de este possuir uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH). Na CFLH, o ar desloca-se horizontalmente e origina uma pressão positiva dentro da zona de preparação, garantindo assim a proteção microbiológica do produto. Desta forma, é uma câmara adequada à preparação asséptica de soluções injetáveis, incluindo bolsas para NP [5].

Neste sistema modular, diferentemente do anteriormente já falado, ambas as salas possuem pressão positiva em relação à pressão atmosférica, sendo que a sala principal possui uma pressão superior (3-4 mmH₂O) em relação à pré-sala (1-2 mmH₂O). Tal permite minimizar as entradas de ar na sala principal, evitando-se o comprometimento do produto a ser preparado [5].

Primeiramente, deve ser rececionada uma prescrição médica no setor de farmacotecnia. O farmacêutico faz a sua validação, devendo para tal verificar a compatibilidade dos diversos componentes da mistura. Normalmente, o farmacêutico confirma também se existe alguma bolsa já preparada em *stock* ou se se encontra alguma bolsa nos serviços que ainda possa ser utilizada, para que se evite desperdícios. Tal é possível pois, após reconstituição das bolsas, estas possuem uma validade de 6 ou 7 dias, se refrigeradas (2-8 °C) e de 24 ou 48 horas, à temperatura ambiente [5].

Após validação da prescrição, seleciona-se e reúne-se a bolsa de NP e os aditivos prescritos e faz-se o registo de todos os lotes, para que se garanta rastreabilidade da bolsa. Faz-se ainda a seleção de todo o material para a reconstituição, colocando-se a bolsa, aditivos e materiais no “*transfer*” da câmara [5].

No CHUCB, utilizam-se bolsas de NP *standard*, que são constituídas por 3 compartimentos de macronutrientes (lípidos, solução de glucose e aminoácidos) e eletrólitos. Estes compartimentos estão selados entre si, devendo ser rompidos aquando da sua reconstituição [5]. Poderão ainda ser utilizados diversos aditivos que são adicionados à bolsa. Durante o meu estágio, os aditivos com que trabalhei foram oligoelementos, multivitaminas e alanina-glutamina. É preciso ter em conta que os aditivos podem ser incompatíveis, devendo-se comprovar a sua compatibilidade antes de executar a aditivação [5]. Para tal, pode-se recorrer à tabela de aditivações máximas permitidas, que se encontra na sala de farmacotecnia.

Faz-se a emissão do rótulo que será associado à bolsa e que possui a seguinte informação: identificação do serviço e doente, data de administração, ritmo de perfusão, descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa, volume total de preparação, indicação

da via de administração (veia central ou periférica) que deve ser destacada com cor, data e hora de preparação, prazo de utilização, condições de conservação e rubrica do operador. É de extrema importância destacar a via de administração pois, devido ao diferente aporte calórico e osmolaridade das bolsas, apesar das bolsas para via periférica poderem ser administradas por via central, o contrário nunca poderá ocorrer.

De seguida, o manipulador pode-se dirigir à pré-sala para que se equipe de forma correta e se prepare para a manipulação. Deverá equipar-se com cobre-pés, touca, máscara cirúrgica, bata e luvas esterilizadas. Deverá ainda lavar e desinfetar as mãos [5]. Só assim estará apto a entrar na sala principal e iniciar a reconstituição.

Cada laboratório fornecedor das bolsas tem instruções específicas para a reconstituição e aditivação das bolsas, nomeadamente sobre a ordem de rompimento dos compartimentos selados, adição dos aditivos e as quantidades máximas a usar destes. Assim, o manipulador deve ter em atenção estas instruções, cumprindo-as e recorrendo sempre a uma técnica asséptica para a laboração [5].

Após preparação das bolsas, estas são colocadas de volta no “transfer”, para que sejam recolhidas no exterior. São de seguida rotuladas e prontas para entrega no serviço requisitante. Como as bolsas já reconstituídas são fotossensíveis, estas são envoltas num saco fotoprotetor, para que haja uma proteção da luz solar.

Durante o estágio, estive responsável pela reconstituição e aditivação das bolsas de NP. Fiz a reconstituição das bolsas apresentadas na tabela 5, tendo verificado que o seu processo de reconstituição difere.

Tabela 5: Registo das bolsas de nutrição parentérica preparadas nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira durante o meu período de estágio no setor de farmacotecnia.

NOME COMERCIAL	DESIGNAÇÃO	VOLUME	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	APORTE CALÓRICO
NUTRIFLEX® LIPID 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

5.3 Controlo microbiológico

Periodicamente, são realizadas diversas monitorizações microbiológicas para que se garanta a qualidade do processo de preparação [3,5]. Desta forma, quinzenalmente, é feito um controlo das superfícies da CFLV e da CFLH. Para tal, faz-se a passagem de duas zaragatoas estéreis em locais de amostragem diferentes, sendo que uma é no centro da superfície de trabalho e a

outra em local rotativo nas restantes superfícies da câmara. Também de forma quinzenal, é feito um controlo das “dedadas” das luvas que são utilizadas pelo manipulador. Para tal, quer na CFLH como na CFLV, o manipulador recorre a placas com meio de gelose sangue, onde coloca as dedadas de cada mão, em placas separadas [5].

Para o controlo do ar passivo em ambas as câmaras, recorre-se também a placas de meio de gelose sangue. Em cada câmara é colocada uma placa fechada (será o controlo) e uma placa aberta, deixando-se nestas condições por 4 horas [5]. Tal também é realizado na sala limpa.

Semanalmente, executa-se um controlo de técnica asséptica do manipulador. Para tal, faz-se a preparação na CFLV de uma solução (2,5 mL de cloreto de sódio 9% + 2,5 mL de água destilada), sem que esta contenha citotóxicos. Esta solução é enviada em 2 seringas para análise, acompanhadas do devido impresso. Na CFLH, após preparada uma bolsa de NP, retiram-se 2 amostras desta, para que se faça a sua devida análise [5].

Todas as amostras obtidas e recolhidas destes controlos são enviadas para o laboratório de patologia clínica do CHUCB, fazendo-se acompanhar sempre do seu impresso de requisição respetivo, para que seja feita a devida análise [5].

Durante o estágio, pude verificar a realização do controlo microbiológico. Às quartas-feiras, são preparados os materiais necessários, para que na quinta-feira se realize, efetivamente, o controlo. Tive a oportunidade de observar a realização do controlo do ar passivo, do controlo de técnica asséptica do manipulador (enviou-se para o laboratório tanto uma amostra de bolsa (da CFLH) como da solução preparada na CFLV) e ainda o controlo das “dedadas” das luvas.

5.4 Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

Para a realização de MM, existe uma sala dedicada à manipulação de produtos nos SFH. Este é um laboratório que possui as condições necessárias à preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo dos diversos produtos [20].

Antes de se iniciar a preparação de um MM, é necessário que previamente exista uma prescrição médica, um pedido de SC ou uma requisição de outro setor dos SFH (nomeadamente dos setores de ambulatório e dose unitária) [5]. No CHUCB, a manipulação está a cargo do TSDT responsável, enquanto a validação está a cargo do farmacêutico afeto ao setor de farmacotecnia.

Na validação, o farmacêutico deve garantir a segurança do MM a nível das dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que poderão colocar em causa a ação do medicamento e a segurança do doente. Deve ainda garantir que estão disponíveis todos os materiais e equipamentos necessários à manipulação [20].

Após validação da requisição de produção do MM é elaborada, informaticamente, uma ficha de preparação do MM que possui: data de preparação, denominação do MM, quantidade a preparar, identificação do lote, composição do medicamento (matérias-primas a usar e respectivas quantidades), material e equipamento a usar, descrição do processo de preparação, ensaios de verificação, descrição do acondicionamento (número de lote e origem), prazo de utilização e condições de conservação [5,20]. Esta ficha serve como guia ao manipulador pois possui todas as etapas de preparação até à obtenção do produto final, auxiliando-o durante a manipulação.

Após selecionar todo o material necessário e de verificar o estado de limpeza da área, equipamento e material a utilizar para a manipulação, este processo poderá então ser iniciado. Durante a preparação, deve-se assegurar a qualidade da preparação, tendo-se para tal em conta as boas práticas a observar na preparação de MM [21]. Os diversos passos executados pelo manipulador deverão estar descritos na ficha de preparação e estes deverão ser cumpridos.

No CHUCB, os materiais a utilizar estão divididos em uso interno e externo. Existe assim distinção do material a utilizar quando o MM a preparar pretende ser para administração interna (está identificado com uma etiqueta verde) ou de uso externo (está identificado com uma etiqueta vermelha). As áreas de lavagem, secagem e armazenamento destes materiais são distintas para que se evite ao máximo a possibilidade de contaminação e aumente a segurança do produto obtido.

Após toda a preparação, é necessário realizar ensaios de verificação, no sentido de se garantir a conformidade do produto final obtido [20]. Os resultados obtidos destas verificações deverão ser registados na ficha de preparação, no local próprio para tal. A verificação das características organolépticas é um ensaio obrigatório. Para o caso das formulações para administração oral ou otológica, a determinação do pH é também obrigatória [5]. Estes ensaios deverão ser validados pelo farmacêutico responsável, que deverá rubricar em local próprio.

Após preparação do MM, faz-se o seu acondicionamento, sendo que a sua embalagem deverá estar de acordo com as especificações descritas na ficha de preparação.

Devem ser impressos 2 rótulos, sendo que um fica associado ao manipulado e outro é adicionado à ficha de preparação do MM em questão. Na embalagem do MM, para além do seu rótulo, é ainda necessário adicionar uma etiqueta referente à sua toxicidade e, caso aplicável, uma etiqueta “guardar no frio” e de “USO EXTERNO”. O rótulo deve ser composto por: identificação da instituição, SFH e do diretor técnico do serviço, forma farmacêutica, nome genérico, dosagem, composição, quantidade, via de administração, posologia, data de preparação, prazo de validade, condições de conservação, número de lote, precauções e cuidados, identificação do doente, serviço requisitante [5,20].

Após finalização de todo o processo de preparação, acondicionamento e rotulagem do MM, faz-se a sua imputação e regista-se na ficha de preparação os seus movimentos. Se se detetar alguma não conformidade durante o processo de preparação esta deverá ser registada, pois é um indicador de qualidade [5]. Por fim, após datada e rubricada, a ficha de preparação é devidamente arquivada no *dossier* que se encontra na sala de manipulação.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar a preparação de um xarope de hidrato de cloral, sempre sob supervisão do TSDT responsável. Para a execução desta preparação, foi preciso primeiro equipar-me de forma correta (touca, luvas, máscara e bata descartáveis), reunir o material e matérias-primas necessárias e preparar e desinfetar a zona de preparação. Após a preparação, foram verificadas as características organoléticas e o pH. Como este xarope não possui um valor de referência do seu pH na bibliografia, faz-se a verificação do histórico informático de pH's anteriormente obtidos para a mesma formulação e faz-se o seu devido registo.

5.5 Reembalagem

Para que se garanta que a dose a administrar ao doente é a correspondente à prescrita pelo médico, por vezes, há necessidade de reembalar os medicamentos de forma a que estes estejam prontos a administrar sem que haja necessidade de manipulação adicional. Desta forma, poderão ser reembalados medicamentos cuja dose prescrita não seja comercializada, requerendo-se um fracionamento prévio do medicamento, ou medicamentos que se encontram em embalagens múltiplas, sendo necessário individualizá-los [5]. Na reembalagem deve-se assegurar a segurança e qualidade do medicamento [3].

Nos SFH, os medicamentos que poderão necessitar de reembalamento são os orais sólidos (quer comprimidos quer cápsulas) que se destinem ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime ambulatorio [5]. Normalmente, a reembalagem é realizada pelo TSDT responsável e de seguida validada pelo farmacêutico.

Nos SFH, existe uma sala de reembalagem, onde se encontram dois equipamentos para este fim, nomeadamente, FDS e a máquina semiautomática de reembalagem (MSAR). Esta sala possui ainda uma área de fracionamento e desblisteramento dos medicamentos, uma área onde se colocam os medicamentos reembalados não conferidos e outra para os já conferidos.

A FDS é um sistema automático que é utilizado para reembalar, de forma individualizada, comprimidos/cápsulas que não sejam fotossensíveis ou termolábeis. A MSAR, por sua vez, é utilizada para a reembalagem de medicamentos fotossensíveis e citotóxicos [5].

O primeiro passo a executar é o desblisteramento dos comprimidos/cápsulas, caso estes se encontrem acondicionados em blisters. Regra geral, este processo é feito manualmente, sendo que, quando existe uma grande quantidade de medicamentos a desblisterar, pode-se recorrer a uma máquina manual de desblisterar (*Sepha Press Out®*), que se encontra também

nesta sala. De seguida, caso seja necessário e as características do medicamento assim o permitam, realiza-se o fracionamento dos medicamentos. Para tal, recorre-se a um bisturi, para que o fracionamento seja mais preciso [5]. Só após estes passos é que se poderá efetuar a reembalagem.

No caso de se recorrer à FDS para a reembalagem, faz-se o seu carregamento e de seguida introduzem-se os dados do medicamento a reembalar, nomeadamente: lote, validade e quantidade a introduzir. A FDS atribui, automaticamente, uma validade de 6 meses aos medicamentos reembalados, contando a partir da data de enchimento da FDS [5], excetuando caso a validade remanescente do medicamento seja inferior a este período de 6 meses ou caso existam recomendações específicas do laboratório.

O farmacêutico deve validar o processo de enchimento da FDS, através da verificação do relatório diário de enchimento emitido pelo equipamento. Deverá validar se o medicamento introduzido corresponde ao descrito no rótulo (princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem, laboratório, lote e validade), número de unidades colocadas na cassete, validade atribuída ao reembalado e técnico responsável pela operação. A este relatório, devem ser anexadas as cartonagens dos medicamentos em questão como forma de comprovação [5].

Cabe ainda ao farmacêutico verificar a qualidade da reembalagem e validá-la. Para tal, deve fazer um controlo da manga total saída da FDS, no sentido de verificar alguma não conformidade. Ao relatório da reembalagem é anexada a cartonagem dos medicamentos e ainda um exemplar do acondicionamento proveniente da FDA que possui o rótulo do medicamento [5].

A validação da reembalagem executada pela MSAR é semelhante. O farmacêutico verifica toda a manga do medicamento reembalado no sentido de detetar algum erro e verifica se todos os elementos do rótulo estão conformes (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento reembalado) e o número de unidades reembaladas. Também neste caso é necessário adicionar a cartonagem dos medicamentos, como forma de comprovação dos medicamentos reembalados.

O farmacêutico deverá fazer um registo informático das não conformidades detetadas, quer do enchimento da FDS quer da reembalagem de ambos os equipamentos, pois este controlo é utilizado como indicador de qualidade [5].

É de referir que os medicamentos podem ser fracionados em meios, quartos e terços, havendo necessidade de diferenciá-los. Desta forma, adotaram-se pictogramas identificativos do tipo de fração que estão associados a uma cor de semáforo (vermelho para dosagens mais elevadas, amarelo para as intermédias e verde para as mais baixas), que são acrescentados aos medicamentos fracionados já reembalados [5].

Durante o meu estágio, foi-me demonstrado e explicado todo este processo de reembalagem. Auxiliei no desblisteramento e fracionamento de medicamentos e carreguei a FDS. Colaborei

ainda no processo de validação tendo, através dos relatórios de enchimento e reembalagem, verificado se existia algum erro nestes processos. Anexeí ainda a estes relatórios as cartonagens dos medicamentos em questão, para que fossem de seguida arquivados de forma devida.

6. Informação e atividades de Farmácia Clínica

Farmácia clínica define a intervenção farmacêutica baseada no doente, pretendendo-se uma melhor eficiência da terapêutica e diminuir os riscos associados a esta. Para tal, o farmacêutico integra equipas multidisciplinares [3,5]. Algumas das atividades associadas à farmácia clínica são a informação dos profissionais de saúde, visitas/reuniões clínicas (ver ponto 10), entre outras.

6.1 Informação sobre medicamentos

Devido ao crescente aumento do número de novos medicamentos disponíveis no mercado, torna-se difícil acompanhar toda a nova informação que vai surgindo. Requer-se assim a criação de um centro de informação de medicamentos nos SFH. Neste local, os farmacêuticos hospitalares recolhem, tratam e compilam informação científica sobre medicamentos que seja útil para transmitir aos outros profissionais de saúde, pretendendo-se promover o uso seguro, eficaz e económico dos produtos farmacêuticos [3,5]. Apesar de esta função de informação sobre os medicamentos ser transversal a todos os farmacêuticos, os que se encontram no setor de distribuição em dose unitária são os principais responsáveis.

A informação transmitida pode ser tanto passiva como ativa. Considera-se informação passiva quando tem como intuito responder a uma questão colocada por um profissional de saúde. Por sua vez, quando o próprio SFH tem a iniciativa de fornecer informação (através de folhetos informativos, *newsletter*, disponibilização de informação na intranet entre outros), está-se então perante informação ativa [3].

No meu estágio tive a oportunidade de colaborar no tratamento de ambos os tipos de informação. Relativamente à informação ativa, contribuí na elaboração e atualização de tabelas referentes a medicamentos antirretrovirais e a suplementos alimentares existentes no CHUCB, permitindo assim aos profissionais de saúde consultar, de uma forma mais rápida e eficaz, informação relativa a estes produtos. Em relação à informação passiva, foi-me também dada a oportunidade de esclarecer diversas questões que surgiram durante o meu período de estágio, nomeadamente, se haveria possibilidade de administrar por via nasogástrica certos medicamentos e como administrar fosfomicina 4 mg/mL por via endovenosa, permitindo-me assim perceber o processo de formação da informação passiva.

Primeiramente, o farmacêutico recebe o pedido de informação/questão, devendo de seguida estabelecer quais os pontos-chave a esclarecer. De seguida, inicia-se a pesquisa e seleção de informação. Como existe uma base de dados onde a informação é registada, esta deverá ser o primeiro local de pesquisa, devendo-se depois, se necessário, recorrer a livros existentes nos SFH e a informação fiável [5]. Durante a minha pesquisa, as fontes de informação a que recorri para o esclarecimento das questões colocadas foram os RCM dos medicamentos. A elaboração da resposta deverá ser o mais rápido possível, devendo demorar, idealmente, menos de 30 minutos [5].

Quando já se possui a resposta elaborada, esta poderá ser fornecida verbalmente, devendo sempre ser também fornecida por escrito com apoio bibliográfico. Após registo da informação na base de dados, pode-se fazer a impressão da informação e enviar para o SC onde se fez a sua requisição [5].

Todas as informações fornecidas devem ser registadas informaticamente, pois são consideradas um indicador de qualidade do serviço. Para tal, na base de dados regista-se: data, serviço requerente, tipo de questão, meio de resposta, qual a questão e resposta, bibliografia usada e o farmacêutico responsável.

Durante o estágio, para além de ter registado nesta base de dados as informações referentes aos pedidos realizados, pude ainda consultar as questões já anteriormente colocadas e as respetivas informações disponibilizadas, considerando esta base de dados uma mais-valia e uma boa fonte de informação.

7. Farmacovigilância

Os sistemas de farmacovigilância são extremamente importantes na recolha e avaliação de informação sobre RAMs [3]. A farmacovigilância surge da necessidade de vigilância dos medicamentos e produtos de saúde já comercializados, verificando-se a sua relação benefício-risco [11]. Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992 e o seu acompanhamento, coordenação e aplicação é da responsabilidade do INFARMED [3,22].

É da responsabilidade de todos os profissionais de saúde, incluindo dos farmacêuticos hospitalares, estarem atentos e enviarem informação relativa a reações adversas que ocorram e detetem com o uso de medicamentos. Por muitos dos medicamentos serem de uso restrito hospitalar e devido à sua inovação e agressividade, compreende-se a importância dos hospitais como unidades de farmacovigilância e o importante papel que os farmacêuticos poderão ter [3]. Nos SFH, a farmacovigilância não se restringe a um setor, sendo função de todos os farmacêuticos, independentemente do setor onde este se encontra.

No setor de ambulatório existe um contacto direto com o utente, sendo a deteção de efeitos adversos feita por comunicação direta com este. No setor de dose unitária, o processo de farmacovigilância é distinto, visto que não existe este contacto direto.

No setor de distribuição em dose unitária, existe um conjunto de medicamentos que, devido a ainda não existirem dados robustos ou por terem sido introduzidos recentemente no GFT do hospital, estão sujeitos a monitorização, aplicando-se uma farmacovigilância ativa. Cada medicamento, à semelhança do que acontece no setor de distribuição em ambulatório, possui um impresso para a farmacovigilância ativa, mas neste caso, a recolha de informação para o preenchimento do impresso é feita através de um contacto com os enfermeiros e outros profissionais de saúde.

No estágio, tive a oportunidade de me dirigir aos SC com o farmacêutico responsável com o intuito de, em conjunto com os profissionais de saúde desses serviços (normalmente os enfermeiros), verificar o surgimento, ou não, de efeitos adversos, seguindo-se o preenchimento do impresso. As próprias visitas/reuniões clínicas são uma boa oportunidade para entrar em contacto com os diversos profissionais de saúde do SC e verificar a ocorrência de efeitos adversos.

Os próprios profissionais de saúde, para além dos farmacêuticos, estão sensibilizados para a importância da notificação de RAMs. Poderá desta forma ocorrer também farmacovigilância passiva, em que são feitas notificações de RAM expostas por outros profissionais de saúde, ou mesmo pelos próprios utentes (no caso do setor de distribuição em ambulatório).

8. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

Antes de se iniciar um novo ensaio clínico a nível hospitalar, cabe ao promotor verificar se o hospital apresenta as condições necessárias para a sua realização. Existe de seguida uma reunião inicial onde se dá a conhecer o protocolo, identifica-se os responsáveis pela randomização dos participantes, identifica-se o promotor e o monitor dos ensaios clínicos [5].

O farmacêutico dos SFH está responsável pelo circuito destes medicamentos, nomeadamente pela sua receção, correta conservação, dispensa e ainda devolução [5].

O setor de ensaios clínicos é composto por um gabinete, onde se encontram os armários que contêm armazenados os medicamentos, fechados e com acesso restrito. Nestes, a temperatura é controlada e os medicamentos estão organizados por ensaios clínicos. Para a medicação que necessita de refrigeração, existe também nesta sala uma arca frigorífica. Existe ainda neste setor um armário onde se encontra a documentação relativa aos ensaios clínicos em curso e documentação mais geral (registo de temperaturas, legislação, entre outros) [5].

9. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos na prática clínica

A farmacocinética clínica permite estudar as variações das concentrações do fármaco no organismo ao longo do tempo [5], sendo um ramo da farmácia hospitalar que tem como principal objetivo a monitorização farmacoterapêutica. Ou seja, através da medição dos níveis séricos de um fármaco no organismo, pretende-se um controlo terapêutico individualizado, através da administração da dose mais apropriada para o doente [3]. Através da individualização e otimização da terapêutica, pretende-se assim evitar a sub ou sobredosagem do fármaco, obtendo-se a eficácia terapêutica máxima, minimizando a ocorrência de efeitos adversos [5].

Esta monitorização das concentrações farmacológicas séricas é especialmente importante em certas classes de medicamentos, nomeadamente nos medicamentos com estreito índice terapêutico ou que possuem uma variabilidade do comportamento cinético [3]. No CHUCB, os medicamentos que estão normalmente sujeitos a farmacocinética clínica são a amicacina, gentamicina, vancomicina e digoxina.

Para que este processo de monitorização tenha início, é preciso que o médico faça o pedido, quer através do preenchimento de um impresso quer por contacto direto com o farmacêutico, fornecendo os dados necessários. O próprio farmacêutico poderá também sugerir esta monitorização [5].

O médico deve requisitar o doseamento sérico do fármaco, que é realizado no laboratório de patologia clínica do hospital. A colheita não pode ser aleatória, tendo-se de definir qual a data e hora para a sua execução pois, dependendo do fármaco, quer-se avaliar o pico, vale ou concentração intermédia [5]. Após a execução do doseamento, cabe aos farmacêuticos alocados no setor de dose unitária fazer a interpretação dos resultados analíticos segundo critérios farmacodinâmicos, farmacocinéticos e clínicos. Para se determinar os parâmetros farmacocinéticos do doente e estimar o regime posológico adequado, recorre-se ao apoio do programa informático *Abbottbase PK System* [5]. Para tal, é necessário ter informação específica relativa ao doente, nomeadamente, dados demográficos (idade, peso, altura e sexo), história farmacoterapêutica, informação clínica (se necessário), concentração sérica e informação laboratorial (creatinina sérica). Obtêm-se assim os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, a partir dos quais o farmacêutico faz uma avaliação e verifica a necessidade, ou não, de ajuste do regime posológico. Se efetivamente considerar necessário uma alteração, o farmacêutico propõe ao médico um regime posológico que se adapte melhor à situação clínica atual do doente. Para tal, a informação é registada no impresso de monitorização, enviando-se ao serviço onde se fez o pedido de monitorização e arquivando-se um duplicado nos serviços farmacêuticos [5].

No período em que estive neste setor, foi-me possível acompanhar um processo de monitorização de vancomicina e outro de gentamicina, tendo-me sido possível ver e perceber o funcionamento do *software* de auxílio. Observei ainda, como a partir dos resultados obtidos, se retiram conclusões e o envio do impresso ao setor.

10. Acompanhamento da visita médica

No CHUCB, existem certos SC que possuem visitas médicas onde, semanalmente, profissionais de diferentes áreas se reúnem com o intuito de verificar o estado dos doentes e realizar um seguimento mais próximo destes. Estas visitas médicas são uma mais-valia quer para o doente, que tem um melhor acompanhamento, quer para os profissionais de saúde. Nem todos os SC possuem estas visitas médicas, existindo apenas na cirurgia (I e II), medicina (I e II) e gastroenterologia. A UAVC e a UCI não possuem visitas clínicas, mas sim uma reunião clínica, onde a equipa multidisciplinar se reúne numa sala. Cada farmacêutico dos SFH vai à visita médica/reunião clínica dos serviços pelos quais é responsável.

No estágio pude acompanhar e assistir a uma das reuniões clínicas da UAVC e a visitas médicas da cirurgia (I e II) e gastroenterologia. Em ambas, estava presente uma equipa multidisciplinar composta por diferentes profissionais específicos para cada SC (como por exemplo, assistente social, terapeuta da fala, enfermeiros, neurologista, fisioterapeuta, médicos do serviço, administrativo do SC e farmacêutico). Tanto na reunião como na visita, discutiu-se o estado clínico de cada doente individualmente, referiu-se qual o historial clínico, os exames executados, a terapêutica atual e se tinha ou não havido melhoria. Foi interessante verificar a partilha de informações entre os diversos profissionais com o intuito de se obter o melhor para o doente. Ao farmacêutico coube, para além de esclarecer qualquer questão relativa à medicação, verificar a existência de efeitos adversos associados à medicação dos doentes, fundamentando assim a farmacovigilância.

11. Conclusão

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi sem dúvida um importante marco na minha aprendizagem. Foi durante este período nos SFH do Hospital Pêro da Covilhã que me apercebi das diversas atividades que o farmacêutico hospitalar pode executar, que são tão distintas entre si, desde a farmacotecnia, à distribuição, à aquisição e logística, entre muitas outras.

Foi ainda neste estágio que compreendi o verdadeiro sentido de equipa multidisciplinar, onde me deparei com a interajuda e colaboração que existe entre os diversos profissionais de saúde do hospital, sempre com o objetivo do bem-estar do doente.

As aprendizagens obtidas durante o estágio só foram possíveis devido à constante disponibilidade, por parte dos farmacêuticos e restantes profissionais de saúde que trabalham nos SFH, para nos ensinarem e integrarem na equipa.

12. Bibliografia

- [1] - Decreto-lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 1962.
- [2] - Ordem dos Farmacêuticos - Farmácia Hospitalar. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/> (consultado a 10/07/2019)
- [3] - Manual da Farmácia Hospitalar, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde, março 2005.
- [4] - Despacho n.º 1729/2017, de 23 de fevereiro. Diário da República n.º 39/2017, Série II de 2017-02-23. Secretário de Estado da Saúde-Saúde, 2017.
- [5] - Procedimentos operativos e procedimentos internos. Serviços Farmacêuticos do CHUCB, E.P.E.
- [6] - Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de setembro de 1998. Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED I.P., 1998.
- [7] - Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. Ministério da Saúde, 2006.
- [8] - Circular informativa N.º 174/CD/100.20.200, Pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE). INFARMED, 2018.
- [9] - Deliberação n.º 91/CD/2018, de 14 de dezembro. INFARMED I.P., 2018.
- [10] - 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.
- [11] - Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
- [12] - Portaria n.º 48/2016, 22 de março. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22. Ministério da Saúde, 2016.
- [13] - Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2012.
- [14] - Despacho n.º 13447-B/2015. Diário da República n.º 228/2015, 1º Suplemento, Série II de 2015-11-20. Ministério da Saúde, 2015.
- [15] - Saiba mais sobre: Psicotrópicos e estupefacientes. Nº 22 abril 2010, INFARMED I.P. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf

(Consultado em 27/06/2019)

[16] - Decreto-lei n.º 15/1993, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22. Ministério da Justiça, 1993.

[17] - 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. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED I.P., 2000.

[18] - Norma n.º 020/2014. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes. Direção-Geral da Saúde, 2014.

[19] - Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, novembro de 2013.

[20] - 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.

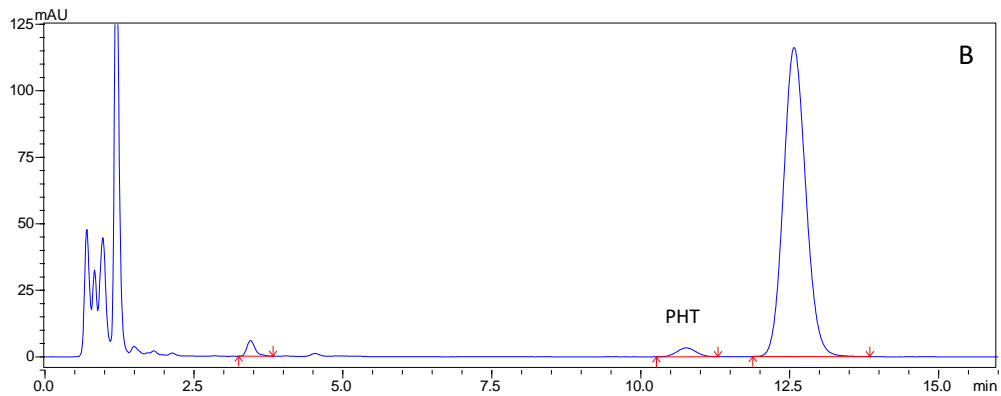
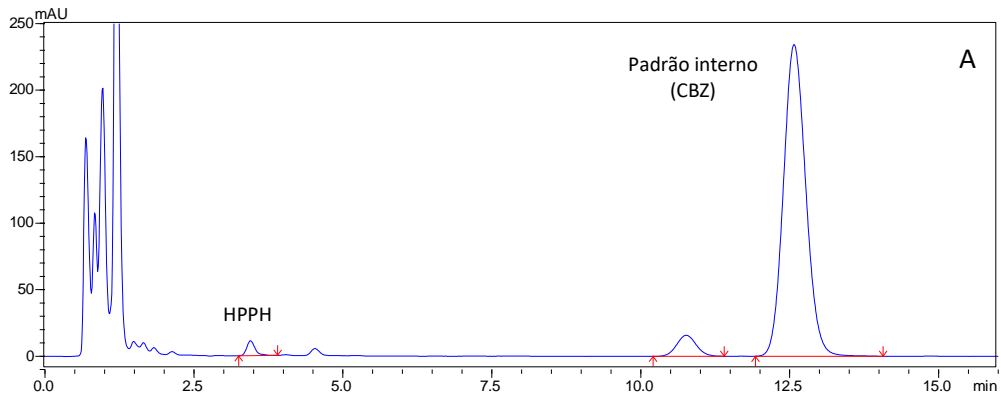
[21] - Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. Ministério da Saúde, 2004.

[22] - Decreto-lei n.º 242/2002, de 5 de novembro. Diário da República n.º 255/2002, Série I-A de 2002-11-05. Ministério da Saúde, 2002.

ANEXOS

Anexo I

Exemplo de cromatogramas obtidos após análise da amostra de plasma de rato por HPLC-DAD



Cromatogramas correspondentes à análise de amostra de plasma de rato recolhida às 4 horas, após dose de fenitoína (PHT) (100 mg/kg, *p.o.*), ao comprimento de onda 215 nm, no qual se fez a deteção do metabolito (HPPH) e da carbamazepina (CBZ), utilizada como padrão interno (A) e ao 235 nm, no qual se fez a deteção da PHT (B).

Póster apresentado e premiado no IV Congresso Científico Anual do UBIPharma, decorrido na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Herb-drug interaction of *Paullinia cupana* (guarana) extract on the pharmacokinetics of phenytoin in rats

Eunice Sofia Alves^a, Sara Meirinho^a, Amílcar Falcão^{b,c}, Márcio Rodrigues^{a,d}, Gilberto Alves^a

^a CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

^b CIBIT – Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Translational Research, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal

^d UDI-IPG – Research Unit for Inland Development, Polytechnic Institute of Guarda, 6300-749 Guarda, Portugal

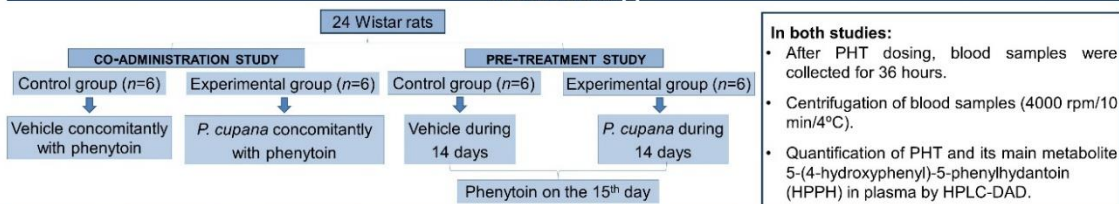
INTRODUCTION

Paullinia cupana, also known as Guarana, presents stimulating actions and thermogenic effects [1], therefore it may be useful for obesity treatments. Patients with epilepsy have a higher risk of developing obesity [2], so it is possible to find these patients taking *P. cupana*-containing products along with widely used antiepileptic drugs, such as phenytoin (PHT), a narrow therapeutic index drug.

AIM

To investigate in rats a potential pharmacokinetic-based herb-drug interaction between *P. cupana* seed extract and PHT.

METHODS [3]



RESULTS

Effects of *P. cupana* co-administration (1 day)

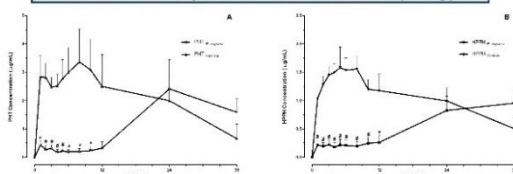


Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of PHT (A) and HPPH (B) obtained over a period of 36 h after oral co-administration of single dose of PHT and *P. cupana* extract or vehicle. Symbols represent the mean values ± standard error of the mean (SEM). * $p < 0.001$, significantly different from the control group; † $p < 0.05$ significantly different from the control group.

Table 1. Mean pharmacokinetic parameters in plasma of PHT and HPPH obtained after oral co-administration of single dose of PHT with *P. cupana* or vehicle.

Parameter	<i>P. cupana</i>		Vehicle	
	PHT	HPPH	PHT	HPPH
t_{max} (h) ^a	24.0 ± 3.7 ^c	30.0 ± 4.0 ^c	7.0 ± 1.8	6.5 ± 1.7
C_{max} (µg/mL)	3.319 ± 0.773	1.280 ± 0.178	4.656 ± 0.854	1.952 ± 0.338
AUC_{0-12} (µg·h/mL)	2.868 ± 1.434 ^b	2.476 ± 0.888 ^c	33.270 ± 7.928	15.827 ± 1.860
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	19.242 ± 6.747	9.002 ± 2.400 ^c	60.238 ± 17.652	28.833 ± 3.950
AUC_{0-36} (µg·h/mL)	43.227 ± 10.720	19.676 ± 3.400 ^c	76.130 ± 20.793	37.827 ± 5.440
AUC_{0-1} (µg·h/mL)	43.228 ± 10.719	19.676 ± 3.400 ^c	72.681 ± 21.148	36.315 ± 5.947
AUC_{0-11} (µg·h/mL)	43.228 ± 10.719	19.676 ± 3.400 ^c	76.137 ± 20.798	37.827 ± 5.440

^a Parameter estimated using the median time to reach the maximum peak concentrations. * $p < 0.001$, significantly different from the control group; † $p < 0.05$ significantly different from the control group.

Effects of *P. cupana* pre-treatment (14 days)

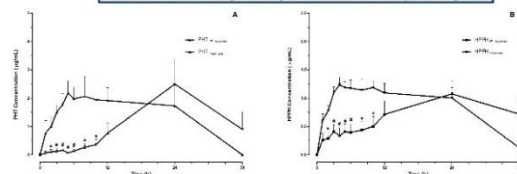


Figure 2. Mean plasma concentration-time profiles of PHT (A) and HPPH (B) obtained over a period of 36 h after oral pre-treatment of 14 days with *P. cupana* extract or vehicle. Symbols represent the mean values ± standard error of the mean (SEM). * $p < 0.001$, significantly different from the control group; † $p < 0.05$ significantly different from the control group.

Table 2. Mean pharmacokinetic parameters in plasma of PHT and HPPH obtained after oral pre-treatment of 14 days with single dose of *P. cupana* or vehicle.

Parameter	<i>P. cupana</i>		Vehicle	
	PHT	HPPH	PHT	HPPH
t_{max} (h) ^a	24.0 ± 3.1 ^c	24.0 ± 2.5 ^c	9.0 ± 3.8	7.0 ± 3.1
C_{max} (µg/mL)	3.155 ± 0.699	1.374 ± 0.120	3.826 ± 0.376	1.510 ± 0.122
AUC_{0-12} (µg·h/mL)	2.732 ± 1.257 ^b	4.890 ± 1.537 ^c	20.127 ± 3.107	12.421 ± 0.950
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	22.261 ± 7.304 ^c	15.616 ± 4.059	41.972 ± 4.197	25.002 ± 2.488
AUC_{0-36} (µg·h/mL)	42.632 ± 10.299	26.372 ± 4.731	52.330 ± 7.719	31.765 ± 3.412
AUC_{0-1} (µg·h/mL)	35.521 ± 11.073	24.892 ± 4.623	35.964 ± 5.191	28.820 ± 3.026
AUC_{0-11} (µg·h/mL)	42.631 ± 10.298	26.373 ± 4.732	52.330 ± 7.719	31.764 ± 3.412

^a Parameter estimated using the median time to reach the maximum peak concentrations. * $p < 0.001$, significantly different from the control group; † $p < 0.05$ significantly different from the control group.

Conclusion

Overall, this study revealed an herb-drug interaction between *P. cupana* and PHT. Furthermore, it was observed a slight weight loss in the rats treated with the extract during 14 consecutive days. Therefore, the use of herbal medicinal products containing *P. cupana* seed extract and PHT should be avoided.

References

- [1] Schimpf FC, Da Silva JF, Gonçalves JFDC, Mazzafra P. Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(1):14-31.
- [2] Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Obesity and its association with generalised epilepsy, idiopathic syndrome, and family history of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2014;16(3):343-353. doi:10.1084/epd.2014.0677
- [3] Rodrigues M, Alves G, Lourenço N, Falcão A. Herb-drug interaction of *Paullinia cupana* (Guarana) seed extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2012;2012.

Acknowledgments: Project POI-01-0145-FEDER-007491; Project UID/Multi/00709/2013; CENTRO-01-0145-FEDER-000013.

Anexo III

Impresso de registo dos medicamentos hemoderivados - Via Farmácia

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) _____ Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas	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. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da <i>viafarmácia</i>, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</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 V

Exemplos de protocolos de citotóxicos preparados nos SFH do CHUCB durante o período de estágio no setor de farmacotecnia

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Pemetrexedo 500 mg/m ² Carboplatina 5 AUC
		Pembrolizumab	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg
		Vinorelbina oral (60 mg/m ²) Nivolumab	21 dias -	- -	Vinorelbina 60 mg/m ² Nivolumab 224,1 mg/ 279,3 mg IV
	Carcinoma epidermoide do pulmão	Pembrolizumab (CPNP previamente tratado com QT)	21 dias	-	Pembrolizumab 2 mg/kg
		Carboplatina/ vinorelbina oral	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Carboplatina 463,05 mg/m ² Vinorelbina 60 mg/m ²
		Nivolumab	14 dias	-	Nivolumab 248,4 mg/m ²
Urologia	Neoplasia maligna da bexiga	Imuno BCG	-	-	Bacilo Calmette-Guerin 1U
		Gemcitabina 1000 mg/m ² + Cisplatina 70 mg/m ²	21 dias	Lorazepam 1 mg SL Dexametasona 10 mg IV Ondansetron 8 mg IV Fosaprepitant 150 mg IV Manitol 200 mg/mL IV Cloreto de potássio 10 mL IV Sulfato de magnésio 10 mL Dexametasona 4 mg oral Ondansetron 8 mg oral	Gemcitabina 1000 mg/m ² Cisplatina 70 mg/m ²
	Topotecano 1,5 mg/m ²	21 dias	Hidroxizina 50 mg oral Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 10 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Topotecano 1,5 mg/m ²	
	Tumor vesical papilar de alto grau não musculo-invasivo	Imuno BCG	-	-	Bacilo Calmette-Guerin 1U
		Mitomicina - C-Urologia	28 dias	-	Mitomicina 40 mg
Gamapatia monoclonal de significado renal	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	Dexametasona 50 mg IV	Bortezomib 1,3 mg/m ² Ciclofosfamida 300 mg/m ²	

Hematologia

Quimioterapia

Mieloma Múltiplo- sem menção de remissão	CYBORD (ciclos 1-2)	28 dias	Dexametasona 40 mg oral	Bortezomib 1,3 mg/m ² Ciclofosfamida 300 mg/m ²
	VelDex semanal	35 dias	Dexametasona 50 mg IV	Bortezomib 1,3 mg/m ²
Linfoma não-Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg Paracetamol 1000 mg Metilprednisolona 125 mg IV Ondansetron 8 mg IV Ranitidina 300 mg Prednisolona 60 mg/m ²	Rituximab 375 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Doxorrubicina 50 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ²
	R-COP	21 dias	Clemastina 2mg Paracetamol 1000 mg Ondansetron 8mg IV Ranitidina 300 mg oral Prednisolona 60 mg/m ²	Rituximab 375 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ²
Leucemia mielóide, sem menção de remissão	Azacitidina 75 mg/m ²	28 dias	Ondansetron 8 mg IV	Azacitidina SC 75 mg/m ²
Leucemia linfóide crônica, sem menção de remissão	Rituximab (mensal)	28 dias	Paracetamol 1000 mg IV Clemastina 2 mg IV	Rituximab 375 mg/m ²
Neoplasia da mama	Paclitaxel (mama)	Semanal	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Clemastina 2 mg IV	Paclitaxel 80 mg/m ²
	Trastuzumab SC (Mama)	21 dias	Paracetamol 1000 mg oral	Trastuzumab 600 mg SC
Neoplasia do colon metastizada	Bevacizumab + Degramont	-	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Bevacizumab 425 mg IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	Bevacizumab+ FOLFOX		Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Bevacizumab 5 mg/kg Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Neoplasia do colon Terapêutica adjuvante	Gramont	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Metoclopramida 10 mg IV	Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo

Reumatologia	Neoplasia Colo-Rectal	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV Ondansetron 8 mg IV	400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ² Oxalapatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
		FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg SC Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetron 8 mg IV	Irinotecano 180 g/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
		Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetron 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Bevacizumab 363 mg IV Irinotecano 180 g/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	Neoplasia do urotélio metastizado	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	-	Pembrolizumab 200 mg IV
	Artrite Reumatoide	Metrotexato-Artrite Reumatoide	7 dias	-	Metrotexato 25 mg SC
	Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	-

