U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Rita Catarina Pereira Rebelo

M

2017-18

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Maio a Junho de 2018

Rita Catarina Pereira Rebelo

Orientadora: Doutora Marília João Silva Pereira Rocha

Novembro de 2018

Fim – o que resta é sempre o princípio feliz de alguma coisa.

Augustina Bessa-Luís

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ___ de _____ de _____.

Rita Catarina Pereira Rebelo

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Comissão de Estágio da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pela disponibilidade ao longo desta Unidade Curricular e por atenderem à nossa preocupação, proporcionando-nos diversas formações no sentido de colmatar algumas lacunas na nossa formação académica.

Ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, o meu obrigada, em especial a todos os membros dos Serviços Farmacêuticos, pela integração e pela partilha de conhecimentos.

Agradeço em particular à Doutora Marília Rocha, pela receção calorosa, pela sua energia e magnetismo, assim como pelo seu tempo e dedicação. A sua excelência é um exemplo para mim, enquanto futura Farmacêutica e enquanto pessoa.

Quero agradecer à Dra. Margarida Cruz, pela sua generosidade, pela paciência incansável e pelos seus ensinamentos. Por me tratar como igual, sem nunca deixar de me desafiar e por valorizar a minha presença.

Reservo um agradecimento especial à Beatriz Póvoa, à Adelaide Lima e ao Afonso Póvoa. Por me terem acolhido como um deles e serem a minha família em Coimbra. Senti-me em casa convosco.

Tenho ainda de agradecer aos Serviços de Ação Social da Universidade de Coimbra por me terem aceite na Residência do Pólo III da Universidade de Coimbra e à Ala Central pela companhia e pelos momentos de boa disposição que marcaram a minha passagem.

Aos meus pais por me terem proporcionado uma educação de excelência e serem os principais impulsionadores da minha formação. Pelos valores incutidos e por me ensinarem a ambicionar cada vez mais, sem nunca esquecer as minhas raízes. À minha irmã, pelo seu amor imensurável e por ser uma constante na minha vida. Ao Pepe por ser a minha força motriz, pela sua infindável paciência e por ser o meu companheiro nesta viagem, tudo sempre foi melhor contigo. Aos meus amigos pelo seu apoio incondicional e pelo orgulho desmedido. Às Sirigaitas, pelas amizades e pelos momentos de folia.

Resumo

A Farmácia Hospitalar é uma das muitas vertentes de ação do Farmacêutico. O estágio profissionalizante permite conhecer o papel que este profissional de saúde desempenha no dia-a-dia, a nível hospitalar, mas mais importante, desperta o futuro Farmacêutico para as áreas que urgem a sua intervenção.

Apesar de a Farmácia Hospitalar possuir menor representatividade enquanto área de intervenção farmacêutica e de, durante a formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, não ser objeto de um estudo tão aprofundado, é fulcral que o Farmacêutico se familiarize com esta realidade e com as suas particularidades, pois só assim conhecerá um pouco mais da polivalência que carateriza a sua profissão.

Neste sentido, a presente exposição descreve aquela que foi uma aprendizagem pessoal ao longo de dois meses, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no ano de 2018, mais concretamente na Farmacotecnia e na Distribuição. Contudo, como a ação do Farmacêutico é dinâmica, é inevitável o cruzamento com outros profissionais de saúde, o que foi uma mais valia e enriqueceu esta aprendizagem.

Abreviaturas

^{99}mTc	Tecnécio 99 metastável
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização do Lote
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CM	Circuito do Medicamento
CPPC	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células
DATS	Direção de Avaliação dos Sistemas de Saúde
DCI	Designação Internacional Comum
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EC	Ensaios Clínicos
FDG	Fludexosiglucose
FDS	*Fast Dispensing System*
FH	Farmacêutico Hospitalar
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
HG	Hospital Geral
HP	Hospital Pediátrico
HSC	Hospital Sobral Cid
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
NP	Nutrição Parentérica
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UCIRN	Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos
UMIV	Unidade de Misturas Intravenosas
UPC	Unidade de Preparação de Citotóxicos
UPMNE	Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

1. Introdução 1

2. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), E.P.E. 1

2.1. Serviços Farmacêuticos (SF) 1

2.2. Recursos Humanos 2

2.3. Sistema informático 2

2.4. Circuito e gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos 3

3. Farmacotécnia 3

3.1. Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE) 4

3.2. Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) 5

3.3. Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) 8

3.4. Radiofarmácia 10

4. Distribuição 12

4.1. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de internamento 13

4.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório 14

4.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial 16

4.3.1. Estupefacientes e psicotrópicos 16

4.3.2. Hemoderivados 17

4.3.3. Medicamentos em Ensaios Clínicos (EC) 18

4.4. Distribuição de medicamentos extra-formulário 18

5. Trabalhos e projetos relacionados durante o estágio 19

6. Considerações Finais 19

7. Referências Bibliográficas 21

8. Anexos 1

1. Introdução

O presente relatório foi redigido no âmbito do estágio curricular em Farmácia Hospitalar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, decorrido no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), E.P.E., nos meses de Maio e Junho do ano civil de 2018.

O principal objetivo desta exposição é descrever o processo de aprendizagem ao longo destes dois meses, nomeadamente, as experiências vivenciadas durante este tempo e os conhecimentos adquiridos, tendo em conta a realidade dos Serviços Farmacêuticos (SF) do CHUC, E.P.E..

A Farmácia Hospitalar é uma área em que a intervenção farmacêutica é essencial, quer seja na seleção, aprovisionamento, produção e distribuição de medicamentos, como na Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância, Cuidados Farmacêuticos e Ensaios Clínicos (EC) [1]. Ao estudante, permite a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo da sua formação e familiarizar-se com aquela que é a realidade do farmacêutico hospitalar em Portugal.

2. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), E.P.E.

O CHUC, E.P.E., é constituído pelos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Geral (HG), Hospital Pediátrico (HP), Maternidade Daniel de Matos, Maternidade Bissaya Barreto e Hospital Sobral Cid (HSC). Devido à sua localização, serve essencialmente a região Centro [2].

2.1. Serviços Farmacêuticos (SF)

Os SF do CHUC, E.P.E. têm como principal objetivo assegurar a terapêutica medicamentosa e a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrando as diferentes equipas de cuidados de saúde e promovendo ainda ações de investigação científica e ensino [1]. Segundo o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, apesar da autonomia técnica e científica, os SF estão sujeitos à orientação dos Órgãos de Administração dos hospitais.

Divididos em diferentes áreas: Aprovisionamento, Farmacotécnia, Distribuição, Cuidados Farmacêuticos, Serviço de Informação do Medicamento e EC, os SF distribuem-se por diferentes unidades do centro hospitalar, devido à necessidade de maior proximidade com determinados serviços clínicos, porém a sua sede localiza-se no Piso -2, do Edifício Central. Apesar de se apresentarem de forma individualizada, todas estas áreas estão interligadas, assegurando o Circuito do Medicamento (CM).

No anexo I, encontra-se o calendário de estágio, assim como as diferentes atividades desenvolvidas em cada uma destas unidades.

2.2. Recursos Humanos

São muitos os profissionais que compõem os SF do CHUC, E.P.E.: Farmacêuticos Hospitalares (FH), Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), assistentes operacionais e assistentes administrativos. Em conjunto, contribuem para o CM, pelo que nenhum é imprescindível.

O Conselho de Administração é responsável pela nomeação do diretor dos SF, cargo que deve ser assumido por um farmacêutico especialista em Farmácia Hospitalar. Atualmente, esta função é exercida pelo Dr. José António Lopes Feio.

2.3. Sistema informático

Com os avanços tecnológico caraterísticos do século XXI, também a nível hospitalar tem havido uma evolução no sentido de otimizar o CM. O Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) é o *software* utilizado no CHUC, E.P.E. e que assegura a comunicação entre os SF e os serviços clínicos. Tem um papel fundamental na gestão do medicamento, quer seja em regime de internamento ou em ambulatório, uma vez que permite racionalizar a terapêutica e a distribuição dos *stocks*, diminuir os erros associados à medicação, aumentando a segurança, e reduzir o desperdício e os custos associados. Para além disto, através do SGICM é possível aceder à história clínica do doente, ao seu perfil farmacoterapêutico e consultar os exames e as análises realizados. A validação da prescrição médica também é feita nesta plataforma, sendo possível comunicar

diretamente com outros profissionais de saúde e desenvolver, assim uma abordagem holística.

2.4. Circuito e gestão de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

O medicamento percorre um longo circuito, desde o momento em que é adquirido até chegar ao doente. Na Farmácia Hospitalar, este circuito inicia-se com a seleção do medicamento, seguindo-se da aquisição ou produção, armazenamento, distribuição propriamente dita e, por fim, administração ao doente [1]. A adequada gestão clínica e financeira são fundamentais, para o bom funcionamento deste circuito, pelo que existem diferentes Comissões Técnicas Hospitalares especializadas, como a Comissão de Ética, a Comissão de Qualidade e Segurança do Doente e a Comissão de Farmácia e Terapêutica [2]. Esta última serve de intermediária entre os serviços de ação médica e os SF e é responsável pela atualização da adenda ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), mediante o Pedido de Introdução de um Medicamento à mesma (Anexo II), e ainda pela introdução de novos medicamentos no hospital, quer aqueles que já possuem aprovação do INFARMED, quer os que são diretamente importados ou os que, apesar de ainda não possuírem aprovação no mercado nacional, são imprescindíveis para uma prática clínica eficaz [2]. Cabe ainda a esta comissão avaliar a introdução de novos dispositivos médicos, elaborar regras para a utilização de medicamentos *off label* e implementar a monitorização dos mesmos [2].

3. Farmacotécnia

A Farmacotécnia é a área responsável pela produção e manipulação de medicamentos. Atualmente, sua principal função a nível hospitalar é colmatar as necessidades de doentes ou de populações específicas para as quais os medicamentos existentes no mercado não conseguem dar resposta. O seu principal alvo é a população pediátrica, geriátrica, oncológica e doentes com problemas metabólicos ou outras condições que exigem a personalização e individualização da terapêutica. Bolsas de nutrição parentérica, colírios, citotóxicos,

soluções e papéis medicamentosos são apenas alguns dos exemplos de preparações farmacêuticas que esta área produz. Após requisição pelos diferentes serviços hospitalares ou médicos, os doentes são tratados em regime de internamento, hospital de dia e, pontualmente, em ambulatório.

As preparações farmacêuticas devem ser seguras e eficazes, pelo que, consoante o seu tipo e nível de exigência deve-se adequar o local, processo de produção e controlo [1]. A sua elaboração está regulamentada pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho, que aprova as "Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar", e pelos Decretos-Lei n.º 90/2004, de 20 de Abril e n.º 95/2004, de 22 de Abril [3].

No CHUC, E.P.E., a Farmacotécnia divide-se em diferentes secções, consoante a sua função: Unidade de Produção de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE), Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) e Radiofarmácia. Durante um mês, tive oportunidade de conhecer e familiarizar-me com as diferentes secções (Anexo I).

3.1. Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE)

Na UPMNE produzem-se medicamentos de uso interno ou externo que não requerem assepsia, nomeadamente soluções, suspensões, xaropes, pomadas e pós. Tal como nas restantes áreas da Farmacotécnia, a padronização das operações é fundamental, principalmente para medicamentos que são preparados de forma repetida, de modo a assegurar que a qualidade final é sempre a mesma [4]. Existem normas de higiene e segurança que devem de ser cumpridas, nomeadamente, limpeza e arrumação do local de trabalho, uso de bata, touca, luvas e máscara e ainda a desinfeção das mãos e dos antebraços antes de qualquer manipulação.

O pedido de um medicamento manipulado pode ser feito por um serviço clínico ou por um médico. Cabe ao farmacêutico a análise e validação da prescrição médica, seguida pela elaboração/consulta da Ficha de Preparação (Anexo III), produção do medicamento propriamente dita, acompanhado pela respetiva Guia de Produção (Anexo IV) e, por fim, rotulagem. Tanto o farmacêutico como o TDT estão habilitados para a execução laboratorial, porém, geralmente, esta tarefa é da competência do último. O farmacêutico é responsável pelas restantes tarefas e

ainda pela supervisão e confirmação das substâncias ativas e das matérias-primas utilizadas, bem como das suas caraterísticas (dose, quantidade, forma farmacêutica, lote, validade, origem, etc.), e libertação de lote do produto acabado. Deve ainda registar o consumo por doente e assegurar que o medicamento chega ao seu destino. A Ficha de Preparação deve ser feita com recurso a um compêndio, como uma Farmacopeia ou um Formulário [3]. Por sua vez, na Guia de Produção (Anexo IV) deve estar indicado: o tipo de formulação, a quantidade preparada, as matérias-primas e quantidades utilizadas, o prazo de validade, o lote, a assinatura do farmacêutico e/ou TDT responsáveis e, por fim, um exemplar do rótulo utilizado.

Durante o meu período de estágio, tive oportunidade de preparar papéis medicamentosos de cloreto de sódio e a suspensão oral de Nistatina + Lidocaína + Bicarbonato de Sódio. Pude ainda observar a preparação de um marcador de pele para o serviço de Radiologia.

3.2. Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV)

A UMIV é a secção responsável pela produção de medicamentos estéreis. Para que tal seja possível é necessário o cumprimento de normas específicas de forma a evitar contaminação microbiológica, bem como a presença de partículas estranhas e de pirogénios [5]. Isto implica que a preparação dos medicamentos seja feita em câmara de fluxo laminar e que esta se situe numa área limpa, em que a entrada de pessoal e dos materiais se faça com recurso a antecâmaras [5]. No CHUC, E.P.E. apenas pessoal autorizado e devidamente equipado tem acesso à UMIV.

A unidade divide-se em quatro áreas: sala de individualização, antecâmara e duas salas de manipulação. Na primeira é feita a validação das prescrições médicas e ainda a individualização do material e das matérias-primas por doente. A embalagem e a rotulagem são realizadas do lado oposto da sala. A antecâmara constitui a ponte de ligação entre a sala de individualização e as salas de manipulação, sendo o local de higienização dos operadores. Ambas as salas de manipulação possuem uma câmara de fluxo laminar. Na sala de manipulação do lado esquerdo encontra-se uma Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), onde são preparados medicamentos que necessitam de assepsia, mas que não constituem um perigo para o operador, como bolsas de Nutrição Parentérica (NP),

anticorpos monoclonais, antifúngicos, entre outros. Na sala de manipulação do lado direito, situa-se a Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV), na qual são preparados medicamentos que para além de exigirem esterilidade, constituem um perigo para o operador, como é o caso do soro autólogo, ganciclovir e de alguns citotóxicos que são preparados durante o período noturno, fins-de-semana ou feriados.

São vários os requisitos descritos na Portaria n.º 42/92 que orientam o fabrico de medicamentos estéreis. Um dos mais importantes é a existência de pressão diferencial, pelo que na UMIV, a pressão na antecâmara é superior à das salas de manipulação e de individualização. Uma vez que o fluxo do ar é feito do local de maior pressão para o de menor, isto garante que as substâncias consideradas perigosas fiquem circunscritas às salas de manipulação e os agentes patogénicos não transitem da sala de individualização para a antecâmara. Outras medidas que asseguram a assepsia são a ligação das câmaras de fluxo laminar 30 minutos antes da sua utilização, a desinfeção do seu interior com álcool a 70°, assim como de todo material a ser utilizado e a correta disposição do mesmo, de modo a permitir o correto fluxo de ar. Todos os profissionais devem estar devidamente equipados com touca, luvas, máscara, farda própria e proteção para o calçado. Os responsáveis pela manipulação propriamente dita necessitam ainda de uma proteção extra para o calçado e do uso adicional de bata e luvas estéreis [5]. O controlo de qualidade é feito por verificação das caraterísticas organoléticas (cor, homogeneidade, limpidez) e através de meios de cultura e dispositivos como o BacT/ALERT®.

Geralmente, na UMIV, a equipa de trabalho é composta por dois FH e dois ou três TDT, de acordo com a exigência da preparação. O farmacêutico assume responsabilidades semelhantes às da UPMNE, nomeadamente a validação da prescrição médica, avaliação da conformidade, saída dos medicamentos das salas de manipulação, rotulagem e supervisão de todas as operações que se desenrolam nesta unidade. É também da sua responsabilidade a gestão de stocks que, no caso do CHUC, E.P.E. é feita duas vezes por semana.

Durante a minha estadia nesta unidade tive oportunidade de acompanhar a preparação de medicamentos de administração intravenosa, como por exemplo a α-glucosidase ácida, utilizada como terapêutica de substituição na Doença de Pompe; a laronidase, utilizada em doentes com Mucopolissacaridose I; o infliximab,

indicado na Doença de Crohn e a micafungina, utilizada profilaticamente ou no tratamento de candidíases. Tive ainda a oportunidade de assistir à preparação de colírios, como a ciclosporina a 0,5% e o soro autólogo, ambos utilizados no tratamento do olho seco. Observei também a preparação de antibióticos que requerem diluição ou fortificação e de outras preparações que necessitam de reconstituição antes de serem administradas. Auxiliei na preparação dos tabuleiros que entram na sala de manipulação e participei em tarefas de responsabilidade farmacêutica, como confirmação da informação presente no rótulo (identificação do doente, data de validade, composição qualitativa e quantitativa, conservação), rotulagem e embalagem.

A Nutrição Parentérica (NP) constitui uma parte importante dos medicamentos preparados nesta unidade. Está indicada em casos em que a nutrição entérica não é possível, devido anomalias *major* do sistema gastrointestinal, doenças que afetem gravemente o tubo digestivo ou prematuridade [6,7], sobretudo quando inferior a 28 semanas [8]. Pode também servir de complemento à alimentação entérica, caso este não seja suficiente [9]. A Unidade de Cuidados Intensivos aos Recém-Nascidos (UCIRN) da Maternidade Daniel de Matos e o Serviço de Medicina Intensiva do HUC são os principais locais de destino da NP preparada na UMIV, porém, alguns doentes podem fazê-lo em regime de ambulatório, o que diminui as suas deslocações ao hospital e aumenta a qualidade de vida. À semelhança dos restantes manipulados, também a NP está sujeita a prescrição médica, que é validada pelo farmacêutico e na qual se deve prestar especial atenção à quantidade de micro e macronutrientes, à concentração final e ao volume prescrito, assegurando que estes vão de encontro às caraterísticas do doente e à duração do tratamento. A ordem de adição dos componentes às bolsas de NP é extremamente importante, de modo a assegurar a estabilidade de todos os componentes. Desta forma, adiciona-se primeiro a fase aquosa, composta por glicose, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas hidrossolúveis e/ou oligoelementos, e depois a fase lipídica, constituída por lípidos e vitaminas lipossolúveis, que confere um aspeto opaco e amarelado. No caso dos recém-nascidos, as fases lipídica e aquosa são administradas separadamente devido ao risco de destabilização da emulsão lipídica pelo elevado teor em cálcio e magnésio, e pelo facto de a opacidade da emulsão lipídica impedir a deteção de precipitados de cálcio e fosfato [8].

3.3. Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)

A UPC localiza-se no Hospital de Dia – Edifício S. Jerónimo, que se encontra fisicamente separado do edifício central do HUC e que foi construído com o intuito de receber os doentes em regime de ambulatório. Esta unidade destina-se a servir os doentes oncológicos em hospital de dia, juntamente com uma Farmácia de ambulatório, criada especialmente para este efeito. O primeiro assegura a produção da medicação antineoplásica e imunomoduladora e o segundo é o local de cedência da medicação complementar.

Os fármacos citotóxicos podem integrar o tratamento inicial como adjuvantes da cirurgia/radioterapia ou podem constituir o único tratamento quando estas não são possíveis ou eficazes [10]. Podem também ser utilizados no alívio de sintomas ou com o intuito de prolongar a vida do doente [10]. Em muitos casos, recorre-se à combinação de vários fármacos, de forma a atingir diferentes populações celulares e evitar o desenvolvimento de resistências [10].

Devido à natureza complexa dos planos terapêuticos, a validação da prescrição médica exige um conhecimento aprofundado, principalmente sobre as doses recomendadas, os intervalos de toxicidade, a periocidade dos diferentes ciclos e o tempo de perfusão, pelo que cada doente possui um registo do seu perfil farmacoterapêutico. Existem protocolos de tratamento definidos para cada tipo de carcinoma existente, cuja combinação de diferentes fármacos antineoplásicos já se encontra validada [10]. Estes protocolos são conhecidos através das siglas das primeiras letras do nome genérico ou comercial do fármaco, como é o caso do CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, Oncovin® (vincristina) e prednisona) e do EC (epirrubicina e ciclofosfamida).

Após validação da prescrição, imprime-se o rótulo que deve conter o nome do doente, o fármaco a ser administrado, a via de administração, a dose e solução e volume de diluição, bem como validade e condições de conservação. A unidade de preparação propriamente dita, possui caraterísticas e requisitos semelhantes às da UMIV. Está dividida em 5 áreas diferentes: uma antecâmara onde os profissionais se equipam, uma sala onde estão armazenados e se faz a individualização dos fármacos e das matérias-primas, uma sala de manipulação e

ainda duas salas adjacentes, sendo uma o local de higienização e outra responsável por receber os manipulados destinados ao internamento.

Na UPC a segurança do operador é crucial, devido ao risco de exposição a substâncias perigosas, pelo que na sala de manipulação apenas se trabalha em condições de pressão negativa e em CFLV [11]. Estas condições asseguram ainda a esterilidade da preparação e a proteção do meio envolvente [11]. Após preparação dos fármacos, verificam-se as caraterísticas organoléticas, em particular a cor, a limpidez, a presença de partículas estranhas em suspensão ou precipitados e acondicionam-se os medicamentos em sacos opacos devidamente rotulados. Regista-se informaticamente a saída dos fármacos, anotando-se a hora, de forma a assegurar a administração em tempo útil e as preparações são então encaminhadas para as salas de tratamento adjacentes à unidade através de *transfers* ou, alternativamente, para o serviço de internamento. No final do dia geram-se as listas de doentes para o dia seguinte, bem como os respetivos mapas de produção. Tal como na UMIV, a manipulação é feita pelo TDT, sendo todas as tarefas supervisionadas pelo farmacêutico. Devido ao elevado número de medicamentos preparados nesta unidade, a equipa é composta por um maior número de elementos, possuindo, geralmente, quatro FH e quatro TDT.

A minha estadia nesta unidade foi, à semelhança das outras, de uma semana. Durante este período acompanhei a preparação de classe de fármacos cujas prescrições, esquemas posológicos e dosagens são particularmente complexos, tive oportunidade de apreender algumas das suas especificidades, de observar a preparação dos tabuleiros com as matérias-primas e de auxiliar na rotulagem, embalagem e entrega da medicação. Dos diferentes fármacos preparados, distingo o rituximab, um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do Linfoma não-Hodking, que se liga à proteína CDC 20 dos linfócitos B e desencadeia a sua morte, diminuindo as células cancerígenas [12]; o etoposido, um inibidor da topoisomerase II, utilizado no tratamento do Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células (CPPC) [13]; o carfilzomib, inibidor do proteossoma que, juntamento com a lenalidomida e dexametasona, são utilizados no tratamento do Mieloma Múltiplo [14].

Tive ainda a oportunidade de, durante uma semana, acompanhar o aconselhamento e a dispensa de medicamentos na Farmácia de ambulatório existente no Hospital de Dia. Para além da quimioterapia oral, é também cedida

medicação que visa diminuir ou eliminar os efeitos adversos associados à quimioterapia, como o alopurinol, indicado no tratamento da hiperuricemia em casos de linfoma não-Hodking e de leucemia [10]; o ondansetrom utilizado na terapêutica antiemética; a solução de nistatina + lidocaína + bicarbonato de sódio preparada pela UPMNE, utilizada pelos doentes que desenvolvem aftose; fatores estimulantes da granulocitopoiese, como o filgastrim e o lenograstim, utilizados em casos de neutropenia.

3.4. Radiofarmácia

A Radiofarmácia, localizada no serviço de Medicina Nuclear, é responsável pela preparação e controlo de qualidade dos radiofármacos, assim como pela sua seleção, armazenamento, dispensa e correta utilização [15].

Os radiofármacos são constituídos por dois elementos principais: um isótopo radioativo, designado por radionuclídeo, que confere as propriedades radioativas desejadas e uma molécula, que consoante as suas caraterísticas químicas ou estruturais, determina a distribuição e a ação fisiológica do radiofármaco, também designada de *tracer* [15]. Cerca de 95% dos radiofármacos são utilizados em diagnóstico, não apresentando efeito farmacológico, nem relação dose-resposta, ao contrário dos fármacos convencionais [15]. Os restantes 5% são utilizados na terapêutica, sendo a radiação responsável pelo efeito terapêutico.

Os radionuclídeos podem emitir diferentes tipos de radiação: alfa (α), beta (β-), positrão (β+) e gama (γ) [15]. No diagnóstico utilizam-se radionuclídeos que emitem radiação gama ou positrão e que são energéticos o suficiente para atravessarem o corpo humano e serem detetados pelo equipamento [15]. Já na terapêutica utiliza-se radiação alfa e beta, dado que o objetivo é lesar grupos celulares específicos [15]. Como a maioria dos radionuclídeos utilizados são artificias, a sua obtenção é feita através de reatores nucleares, ciclotrões ou aceleradores [15].

Na Radiofarmácia existem *kits* quentes e frios. Os primeiros são radioativos, estando prontos a ser utilizados e são trazidos no próprio dia, enquanto os segundos têm de ser marcados com um radionuclídeo para exibirem radioatividade. O radionuclídeo mais utilizado no diagnóstico é o tecnécio 99 metastável (^{99}mTc), uma vez que reúne muitas caraterísticas de um radionuclídeo ideal: é um emissor

puro de radiação gama e emite no intervalo energético de 100-250 keV, intervalo ótimo para deteção pelo equipamento; possui um tempo de semi-vida de 6h, suficiente para que o *imaging* seja feito antes do decaimento, sem que o doente seja exposto a radiação excessiva e desnecessária; apresenta afinidade para diferentes moléculas, o que permite que se combine com diferentes *tracers*, originando radiofármacos distintos e, consequentemente, permitindo o *imaging* de diferentes órgãos; é quimicamente estável e não provoca alterações fisiológicas; a sua obtenção através de geradores é simples e económica, assim como o respetivo controlo de qualidade [15].

Os geradores de ^{99}mTc (Anexo V) são constituídos por uma coluna de alumina que possui ^{99}Mo adsorvido sob a forma de molibdato [16]. Por decaimento este isótopo dá origem ao ião pertecnetato que, como possui baixa afinidade para a alumina, é facilmente arrastado por uma solução de NaCl 0,9%, originando o eluato de pertecnetato de sódio [15]. 23h após a eluição do gerador, obtém-se cerca de 95% do ^{99}mTc máximo disponível [16], pelo que este é o seu tempo útil de utilização [15].

Existem outros radionuclídeos utilizados em Radiofarmácia, como o flúor, o iodo, o rádio e o lutécio. O ^{18}F é utilizado sob a forma de fludesoxiglucose (FDG), que emite radiação β+, permitindo a obtenção de imagens através da Tomografia por Emissão de Positrões [17]. Por ser análogo à glucose, acumula-se em tecidos com necessidades energéticas aumentadas, como é o caso dos tumores, sendo por isso utilizado no diagnóstico, estadiamento e *follow-up* de alguns tipos de cancro [17]. O ^{131}I emite radiação β- e γ, o que constitui uma vantagem, já que o mesmo radionuclídeo pode ser utilizado no tratamento e no *follow-up* por *imaging* do carcinoma da tiróide. Já o ^{123}I é apenas utilizado em diagnóstico, mais concretamente no estudo da tiróide, da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer [18]. O ^{223}Ra é utilizado no tratamento do cancro da próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas, uma vez que, por ser semelhante ao cálcio, é acumula-se no osso, irradiando partículas α que destroem as células cancerígenas em redor [19]. O ^{117}Lu, por sua vez, atua nos recetores da somatostatina dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos [20].

Enquanto substâncias radioativas, os radiofármacos são uma classe particular de medicamentos, pelo que a sua produção, transporte e uso, implicam regulamentação e *guidelines* específicas. Existem três princípios de proteção

radiológica: a justificação de todos os procedimentos, a otimização dos mesmos e a limitação da dose de radiação a que o operador está sujeito, assegurando que cumpre os limites legais [15]. Por esta razão, todos os profissionais de saúde do serviço de Medicina Nuclear, utilizam um dosímetro de corpo e de extremidade. Existem também práticas que minimizam a exposição à radiação: a manipulação no menor tempo possível; o aumento da distância à fonte de radiação através do uso de pinças e fórceps; a utilização de barreiras de chumbo para seringas, frascos, etc..

A minha passagem pela Radiofarmácia foi mais curta, devido ao feriado do dia 31 de Julho, porém tive oportunidade de acompanhar a maioria das tarefas desempenhadas por esta unidade. Comecei por familiarizar-me com algumas particularidades deste ramo da Farmácia, não só a nível teórico, através de diferentes referências bibliográficas, mas também a nível laboratorial. Assisti à preparação de diferentes fármacos, nomeadamente do MERTIOSCAN®, utilizado na avaliação de distúrbios nefrológicos e urológicos, do MYOVIEW®, utilizado em estudos de perfusão como auxiliar no diagnóstico e localização da isquémia e/ou enfarte do miocárdio, e do CERETEC® que permite a deteção, localização e determinação da extensão de focos de infeção ocultos, por marcação de leucócitos *in vitro*, tendo também assistido à própria marcação. Auxiliei na execução do controlo de qualidade do gerador (Anexo VI (A) e (B)), em que foi testada a pureza radionuclídica (assegura que a atividade do 99Mo não excede 0,1% da atividade total do 99mTc), a pureza radioquímica (determina a proporção de radionuclídeo sob a forma combinada e sob a forma livre) e a pureza química ([Al3+] ≤ 5ppm) [15]. Participei também no registo diário dos radiofármacos preparados (Anexo VII (A) e (B)).

4. Distribuição

A área da Distribuição deve assegurar a cedência da todos os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos requisitados pelos diferentes serviços do CHUC, E.P.E., de forma serem prestados os cuidados de saúde mais apropriados. Esta unidade tem um papel fundamental na correta administração do medicamento, uma vez que assegura o cumprimento da prescrição médica e diminui os erros associados (doses incorretas, troca da via

administração e toma de medicamentos não prescritos) [1]. Permite ainda que as enfermarias percam menos tempo com tarefas administrativas e com a manipulação de medicamentos [1]. Para além disto, é possível racionalizar os custos relacionados com a terapêutica e monitorizá-la mais de perto [1].

A distribuição de medicamentos aos doentes é feita de diferentes formas: em regime de Internamento e em regime de ambulatório. É importante distinguir ainda a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação especial, como estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados e medicamentos em ensaios clínicos [21].

À semelhança dos restantes setores, também na Distribuição o FH é responsável pela validação da prescrição médica, que pode ser manual ou informatizada e que deve conter a identificação do doente, do médico prescritor, a data de prescrição, o medicamento segundo a Designação Comum Internacional (DCI), bem como a respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração [1]. Para além de verificar estes requisitos, o FH avalia ainda a duração do tratamento e calendarização do mesmo, a existência de incompatibilidades e/ou interações e o enquadramento no perfil farmacoterapêutico [1]. Cabe também ao FH o seguimento do doente, monitorizando a sua terapêutica e intervindo quando necessário, de forma a garantir o tratamento mais adequado, seguro e eficaz. No CHUC, E.P.E., a cada FH são atribuídos determinados serviços clínicos, o que permite uma maior especialização do profissional de saúde e, consequentemente, um melhor acompanhamento.

4.1. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de internamento

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de internamento pode ser feita de duas formas: por reposição dos *stocks* nivelados, também designada de Distribuição Tradicional, ou por Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) [1]. A primeira assegura a reposição dos *stocks* das enfermarias dos diferentes serviços consoantes as necessidades e particularidades de cada um, conferindo-lhes assim maior autonomia. Os *stocks*, tal como a periodicidade da reposição, são previamente definidos em conjunto pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos do serviço. Após o pedido formal do enfermeiro de serviço,

o FH faz a validação do pedido e confere-o antes do TDT o atender. A DIDDU garante a distribuição de medicamentos em dose individual unitária, para o período de 24h [1]. Isto acarreta vantagens, nomeadamente, o melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico de cada doente, a diminuição do risco de interações, aumentando assim a segurança no circuito do medicamento e diminuindo o desperdício [1]. Após validação da prescrição médica pelo FH, são impressos os mapas de cedência para 24h de cada serviço.

No CHUC, E.P.E., a preparação de medicamentos é auxiliada por equipamentos semiautomáticos, como o *Kardex*® e o FDS® *(Fast Dispensing System®)*. O primeiro é um sistema rotativo, composto por prateleiras onde estão dispostos diferentes medicamentos e que permite a seleção mais rápida dos mesmo. O segundo, é um equipamento de reembalagem, que faz o acondicionamento individual de medicamentos, facilitando a DIDDU. Aquando a reembalagem, o medicamento tem de ser devidamente etiquetado (nome, dose, prazo de validade e lote). O facto de existir um sistema de prescrição *online*, possibilita que ambos recebam ordens diretas, diminuindo o risco de erro, o tempo de execução, os custos associados à terapêutica e aumentando a segurança e a qualidade do tratamento [1].

Para além destes dois sistemas de distribuição, cada serviço possui ainda um carro de emergência com um conjunto de fármacos, equipamentos e outros materiais essenciais para a reanimação cárdiorrespiratória [22], sendo os SF igualmente responsáveis pela reposição destes medicamentos.

4.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

Existem muitos doentes que fazem o seu tratamento em regime de ambulatório, o que permite a continuação do tratamento num ambiente familiar, naturalmente mais propício para a recuperação, e, paralelamente, reduz os custos e os riscos associados ao internamento, como o risco de infeções nosocomiais [1].

Devido à necessidade de monitorizar de mais perto determinadas terapêuticas, quer seja pela existência de efeitos secundários mais graves, quer seja para garantir a adesão terapêutica dos doentes ou mesmo para que alguns medicamentos possam ser comparticipados na sua totalidade [1], os SF fazem a

dispensa em regime de ambulatório. Isto implica a existência de condições específicas, pelo que o CHUC, E.P.E. possui um espaço físico apropriado, perto das consultas, apoiado informaticamente por um *software*, através do qual o FH tem acesso às informações do doente, ao diagnóstico, à prescrição médica, à calendarização do tratamento e ao custo do mesmo. É da sua responsabilidade confirmar com o doente o esquema terapêutico, envolvendo-o e responsabilizando-o. Deve ainda facultar toda a informação relativa à posologia, forma de administração, horário e duração do tratamento, bem como sobre os eventuais efeitos adversos de forma a prevenir o doente e contribuir para a adesão terapêutica. É, igualmente, importante garantir que o doente sabe utilizar corretamente o medicamento, quais as condições de conservação, de manuseamento (ex.: citotóxicos) e o local em que deve ser rejeitado (Valormed®).

Todos os medicamentos dispensados em regime de ambulatório são gratuitos e a sua cedência encontra-se quase sempre abrangida pela legislação, como é o caso do tratamento com imunossupressores em doentes transplantados, inicialmente previsto no Despacho n.º 3/91, de 8 de Fevereiro. Nos casos em que não existe legislação, há possibilidade de pedir aos Conselho de Administração, autorização para a cedência gratuita.

Inicialmente a medicação era cedida para o período máximo de um mês, porém, devido ao elevado número de doentes em regime de ambulatório e longos tempos de espera, a medicação é agora cedida para dois meses, no máximo. Se o doente tiver consulta no próprio dia, terá de ser o mesmo a levantar a medicação presencialmente, de modo a que o FH possa fazer o devido acompanhamento. Caso contrário, a medicação pode ser levantada por terceiros, mediante autorização do primeiro.

Nesta unidade os medicamentos são acondicionados à temperatura ambiente (<25ºC), em armários ou em frigoríficos, à temperatura de 2-8ºC. A cedência destes últimos medicamentos só pode ser feita juntamento com um acumulador de frio. Existem ainda outros medicamentos que estão armazenados no *Consis*®, um dispensador robotizado. A reposição de *stocks* é feita diariamente, após um pedido informático ao armazém central.

Existem algumas situações em que medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar, podem ser dispensados em regime de ambulatório, contempladas no Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. Isto sucede quando

não existe farmácia particular na localidade; quando, no mercado local, não existem os medicamentos necessários (imperativo o comprovativo da inexistência de, pelo menos, três farmácias); quando as farmácias pertencem a Santas Casas da Misericórdia que têm alvará de venda ao público [1]. Nestes casos, o preço a ser cobrado, deverá ser o preço de custo do medicamento [1].

Durante o tempo que estive na Farmácia de ambulatório do Edifício Central, tive contato com inúmeros doentes e diferentes esquemas terapêuticos. São diversas as doenças tratadas neste regime: doença de Crohn, esclerose múltipla, hepatite B e C, esclerose lateral amiotrófica, fibrose quística, acromegalia, infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Insuficiência Renal Crónica, entre outras. Também transplantados renais e hepáticos, bem como alguns doentes oncológicos deslocam-se até esta unidade para levantarem a medicação. Fiquei bastante familiarizada com o trabalho aqui desenvolvido, principalmente com as diferentes patologias, medicação dispensada e esquemas posológicos, tendo participado ativamente na cedência e no aconselhamento farmacêutico.

4.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial

Como referido anteriormente, existem medicamentos cuja distribuição se encontra sujeita a legislação própria, uma que vez, devido às suas caraterísticas, a aquisição, armazenamento, movimentação e dispensa necessita de controlo adicional. São estes os estupefacientes e psicotrópicos, os hemoderivados e os medicamentos em ensaios clínicos [1].

4.3.1. Estupefacientes e psicotrópicos

Os estupefacientes e psicotrópicos são medicamentos que atuam diretamente sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), exercendo um efeito depressor ou estimulante [23]. Têm aplicações várias aplicações, nomeadamente, em doenças psiquiátricas, oncológicas e na analgesia, porém, devido aos riscos associados (habituação, dependência física e/ou psicológica e sobredosagem), só devem ser utilizados em contexto clínico e segundo indicações médicas [23].

O Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro e a alteração pela Lei n.º 45/96, de 22 de Janeiro, assim como o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 3 de Setembro

e a Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, legislam esta matéria [1]. A nível hospitalar e tal como acontece no CHUC, E.P.E., estes medicamentos devem ser armazenados num armário metálico com fechadura, que possua prateleiras, de modo a que estejam devidamente organizados.

O FH é o responsável pela receção, armazenamento e dispensa, sendo a requisição aos SF feita pelo serviço clínico em papel ou informaticamente, com base no Modelo n.º 1509, Anexo X da Imprensa Nacional – Casa da Moeda (Anexo VIII). Existem duas vias, a Via Farmácia e a Via Serviço. Por sua vez, os SF fazem a requisição aos fornecedores através do Modelo n.º 1506, da Imprensa Nacional – Casa da Moeda.

O *stock* dos SF é conferido todos os dias, no início da manhã e no final da tarde, de modo a verificar se existe alguma inconformidade. Relativamente à reposição do *stock* de cada serviço, esta é feita com uma periocidade previamente definida.

Durante a minha estadia na Distribuição participei na conferência de *stocks*, familiarizei-me com os medicamentos mais dispensados, como a buprenorfina, o fentanilo e a morfina e com as diferentes formas farmacêuticas em que se apresentam.

4.3.2. Hemoderivados

Os hemoderivados são constituídos por proteínas plasmáticas com interesse terapêutico, cuja síntese não é possível através dos métodos convencionais e, portanto, têm de ser obtidos a partir de plasma [24]. Os mais comuns são: albumina, imunoglobulinas e fatores de coagulação [24]. Estão regulamentados pelo Despacho do Ministro da Saúde n.º 5/95, de 25 de Janeiro e pelo Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, 2.ª série dos Ministros da Defesa Nacional e da Saúde, que obriga ao registo do lote e do prazo de validade do mesmo. É ainda necessário, para cada lote, um Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) (Anexo IX), emitido pelo Infarmed, devido à variabilidade enquanto produto de origem biológica [1,24].

Para qualquer aquisição, os boletins analíticos e certificados de aprovação emitidos pelo Infarmed, devem ser arquivados de acordo com a legislação em vigor. Também os registos de cedência dos hemoderivados têm de permanecer 40 anos

no arquivo do hospital. Todas estas medidas, asseguram a rastreabilidade e contribuem para a segurança destes medicamentos.

No CHUC, E.P.E., a dispensa de hemoderivados está dependente de uma requisição segundo o Modelo n.º 1804 Imprensa Nacional – Casa da Moeda (Anexo X), que possui uma Via Farmácia (Anexo X (A)) e uma Via Serviço (Anexo X (B)). Após o preenchimento pelo médico e pelo FH, é dispensado o hemoderivado, juntamente com a Via Serviço, na qual deve ser registada a administração pelo enfermeiro. Caso não haja administração, o medicamento deve ser devolvido aos SF, acompanhado pela mesma via, com o registo da não administração. Cada requisição destina-se apenas a um hemoderivado e para um doente.

Na minha passagem por este setor, participei na conferência de *stocks*, no preenchimento de requisições, mediante supervisão, e na dispensa de medicamentos como a imunoglobulina anti-D e a albumina.

4.3.3. Medicamentos em Ensaios Clínicos (EC)

Os EC avaliam os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de medicamentos experimentais em humanos. Podem também avaliar perfil farmacocinético ou os seus efeitos secundários, no sentido de estabelecer um intervalo de segurança e eficácia [25]. O FH deve garantir o adequado armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais, podendo também integrar a Comissão de Ética do hospital.

A Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril, legisla a realização dos Ensaios Clínicos em Portugal, transpondo a Diretiva n.º 2001/20/CE, de 4 de Abril, do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa às Boas Práticas Clínicas nesta área [1].

4.4. Distribuição de medicamentos extra-formulário

Podem ser requisitados medicamentos que não estão contemplados no FHNM. O uso de medicamentos extra-formulário está limitado, quer pelo seu elevado valor económico ou pelo conjunto específico de indicações terapêuticas em que pode ser utilizado. A dispensa destes fármacos só é feita mediante Justificação Clínica (Anexo XI), na qual deve estar fundamentada a necessidade clínica desse medicamento, tendo em conta o diagnóstico e enquadramento

terapêutico. Deve ainda constar a identificação do doente, o fármaco segundo a DCI, a sua forma farmacêutica, via de administração, posologia, duração do tratamento e o serviço clínico. É ponderado o risco-benefício para o doente, assim como impacto económico do tratamento, sendo depois deferido ou não.

A utilização de medicamentos *off label* ou de medicamentos que não tenham Avaliação Prévia Hospitalar, também têm de ser clinicamente justificadas. No primeiro caso, é necessária uma autorização interna. No segundo, a Direção de Avaliação dos Sistema de Saúde (DATS) tem de avaliar e autorizar a sua utilização na indicação terapêutica pretendida (Anexo XII).

5. Trabalhos e projetos relacionados durante o estágio

Ao longo do estágio no CHUC, E.P.E., foram vários os desafios que nos foram propostos, o que permitiu a troca de experiências com os restantes estagiários e enriqueceu o nosso percurso pela Farmácia Hospitalar. Nesse sentido, elaborei uma apresentação sobre a UMIV (Anexo XIII), tendo explicado de forma detalhada a sua função, o seu exercício e algumas particularidades que a caraterizam. Foi-nos também solicitado, pelo Dr. António Feio, a colaboração no preenchimento do Formulário de Avaliação da Comissão de Farmácia e Terapêutica para introdução de novos medicamentos na adenda ao FHNM do CHUC, E.P.E.. O fármaco que me foi atribuído foi o ZALVISO®, tendo sido elaborada, paralelamente ao formulário, uma apresentação sumária dos principais tópicos (Anexo XIV). Por fim, foi-nos lançado ainda o desafio de desenvolver um caso clínico relativo a um utente do CHUC, E.P.E. (Anexo XV) e de cooperar na reavaliação terapêutica de doentes, nomeadamente na alteração da administração intravenosa para administração oral em doentes a realizar antibioterapia, no ajuste de dose em doentes com função renal diminuída e na suspensão do tratamento com determinados medicamentos, como benzodiazepinas, corticosteroides, entre outros.

6. Considerações Finais

O presente estágio foi de encontro ao meu principal objetivo, o contato com um grande número de áreas de intervenção farmacêutica a nível hospitalar. Pôs à

prova os meus conhecimentos e as ferramentas que adquiri ao longo da minha formação, tendo desenvolvido outras. Despertei para os novos desafios que se impõem nesta profissão e para as áreas que reclamam a atenção do Farmacêutico.

Esta experiência foi uma mais valia para o meu percurso e permitiu que compreendesse não só a dinâmica do Farmacêutico Hospitalar, como o papel que este protagoniza na saúde, o que, certamente, tornar-me-á numa profissional mais competente e sensível.

7. Referências Bibliográficas

[1] Brou, M. H. L., Feio, J. A., Mesquita, E., Ribeiro, R. M. P. F., Brito, M. C. M., Cravo, C., & Pinheiro, E. (2005). *Manual da farmácia hospitalar*. Ministério da Saúde, 69.

[2] Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Acessível em: http://www.chuc.min-saude.pt [acedido em 24 de julho e 2018]

[3] Infarmed: "Medicamentos Manipulados". Acessível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 24 de julho de 2018].

[4] Infarmed: "Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho". Acessível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 24 de julho de 2018].

[5] Infarmed: "Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro". Acessível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 24 de julho de 2018].

[6] American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (2002). Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *26*(1_suppl), 1SA-138SA.

[7] Valentine, C. J., & Puthoff, T. D. (2007). Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutrition in Clinical Practice*, *22*(2), 183-193.

[8] Pereira-da-Silva, L., Castela, J., Malheiro, L., & Nona, M. (2008). Nutrição parentérica no recém-nascido. *Consensos Nacionais em Neonatologia*, 127-33.

[9] Infarmed. Prontuário Terapêutico Online: "Nutrição". Acessível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 25 de julho de 2018].

[10] Infarmed. Prontuário Terapêutico Online: "Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores". Acessível em:

http://www.infarmed.pt/ [acedido em 25 de julho de 2018].

[11] de Citotóxicos, M. D. P. (2013). Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Ordem dos Farmacêuticos*.

[12] European Medicines Agency. "MabThera". Acessível em: https://www.ema.europa.eu [acedido em 25 de julho de 2018]

[13] Infarmed. Infomed: "Etoposido Sandoz - Resumo das Caraterísticas do Medicamento". Acessível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/ [acedido em 25 de julho de 2018]

[14] European Medicines Agency. "Kyprolis". Acessível em: https://www.ema.europa.eu [acedido em 25 de julho de 2018]

[15] Ballinger, J. R., Decristoforo, C., Farstad, B., Mccoubrey, B., O'reilly, G., & Ryder, H. (2008). The Radiopharmacy A Technologist's Guide. *European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria*.

[16] Food and Drug Administration: "Ultra-TechneKow® DTE (Technetium Tc 99m Generator)". Acessível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021870lbl.pdf [acedido em 27 de julho de 2018].

[17] Food and Drug Administration: "Fludeoxyglucose F 18 Injection". Acessível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021870lbl.pdf [acedido em 27 de julho de 2018].

[18] European Medicines Agency. "DaTSCAN". Acessível em: https://www.ema.europa.eu [acedido em 28 de julho de 2018].

[19] European Medicines Agency. "Xofigo". Acessível em: https://www.ema.europa.eu [acedido em 28 de julho de 2018].

[20] European Medicines Agency. “Lutathera”. Acessível em: https://www.ema.europa.eu [acedido em 28 de julho de 2018].

[21] Crujeira, R., Furtado, C., Feio, J., Falcão, F., Carinha, P., Machado, F., & Lopes, J. M. (2007). Programa do medicamento hospitalar. Ministério da Saúde, 1-53.

[22] Direção Geral de Saúde. Orientação n.º 008/2011 de 28/03/2011: “Organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde”. Acessível em: https://www.dgs.pt [acedido em 1 de agosto de 2018].

[23] Infarmed, I. P. (2010). Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. Saiba mais sobre, (22).

[24] Braga, F. (2013). Medicamentos derivados do plasma humano. *Boletim do CIM*, *103*, 1-2.

[25] Infarmed: “Ensaios clínicos”. Acessível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 3 de agosto de 2018].

8. Anexos

Anexo I – Calendarização das áreas de estágio atribuídas nos SF do CHUC, E.P.E.

Anexo II – Pedido de Introdução de um Medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM.

Anexo III – Ficha de Preparação da suspensão oral de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de sódio.

Anexo IV – Guia de Produção da suspensão oral de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de sódio.

Anexo V – Representação esquemática de um gerador de tecnécio 99 metastável.

Anexo VI – Procedimento Operativo Normalizado do Controlo de qualidade do gerador $^{99}Mo/^{99}mTc$.

Anexo VII (B) – Registo diário dos radiofármacos produzidos na Radiofarmácia.

Anexo VIII – Requisição de estupefaciente e psicotrópicos aos SF pelos serviços clínicos.

Anexo IX – Exemplar de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL).

Anexo X – Documento para requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados

Anexo XI – Justificação Clínica de Medicamentos.

Anexo XII – Justificação Clínica de Medicamentos sujeitos a Autorização da Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS).

Anexo XIII – Apresentação realizada durante o estágio: UMIV e UPMNE.

Anexo XIV – Apresentação realizada durante o estágio: Zalviso®.

Anexo XV – Apresentação realizada durante o estágio: Caso Clínico.

Anexo I (A) – Calendarização das áreas de estágio atribuídas nos SF do CHUC, E.P.E.

Maio

DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SÁB
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Junho

DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SÁB
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Farmacotecnia

Distribuição

Anexo I (B) – Calendarização das diferentes atividades durante o estágio nos SF do CHUC, E.P.E.

Maio

DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SÁB
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

UMIV
UPMNE
UPC
Radiofarmácia

Junho

DOM	SEG	TER	QUA	QUI	SEX	SÁB
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Distribuição

Anexo II (A) – Pedido de Introdução de um Medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM (frente).

CHUC
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Pedido de Introdução de um Medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM

- Este formulário deverá ser integralmente preenchido e asssinado pelo Diretor do Serviço.
- O medicamento a introduzir só estará disponível nos Serviços Farmacêuticos depois de autorizado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e assegurado o seu cabimento orçamental, pelo Conselho de Administração.
- Seis meses após a introdução do medicamento, o Diretor do Serviço que solicitou a sua introdução deverá enviar um relatório, resumo da sua avaliação clínica, de modo a garantir a sua continuidade no Formulário Hospitalar do CHUC.

A. Identificação do medicamento

Susbtância(s) ativa(s)	
Nome do medicamento	
Dosagem	
Forma farmacêutica	
Via de administração	
Apresentação	

B. Eficácia e segurança do medicamento

Indicações terapêuticas propostas		
As indicações constam do Resumo das Características do Medicamento	Sim ☐ Não ☐	Obs.:
Critérios de prescrição	Uso geral ☐	
	Uso conforme protocolo ☐ (Anexar protocolo)	
	Uso medicante justificação clínica ☐	
Posologia e duração do tratamento		
Terapêutica atualmente utilizada com a mesma indicação		

C. Avaliação económica

Custo total de tratamento por doente (custo por dia x número de dias)	
Número de doentes que prevê tratar no ano	
Custo anual estimado para este medicamento	

1

Anexo II (B) – Pedido de Introdução de um Medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM (verso).

CHUC
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Pedido de Introdução de um Medicamento à Adenda Hospitalar do FHNM

D. Justificação

Justificação para a sua introdução (referir qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, aspetos económicos, etc.):

E. Referências

Referências bibliográficas que apresentem evidência científica que suportem a introdução:
1)
2)
3)
4)

F. Identificação do Serviço

Serviço Clínico: _____

Data: _____ / _____ / _____ (dd/mm/aaaa)

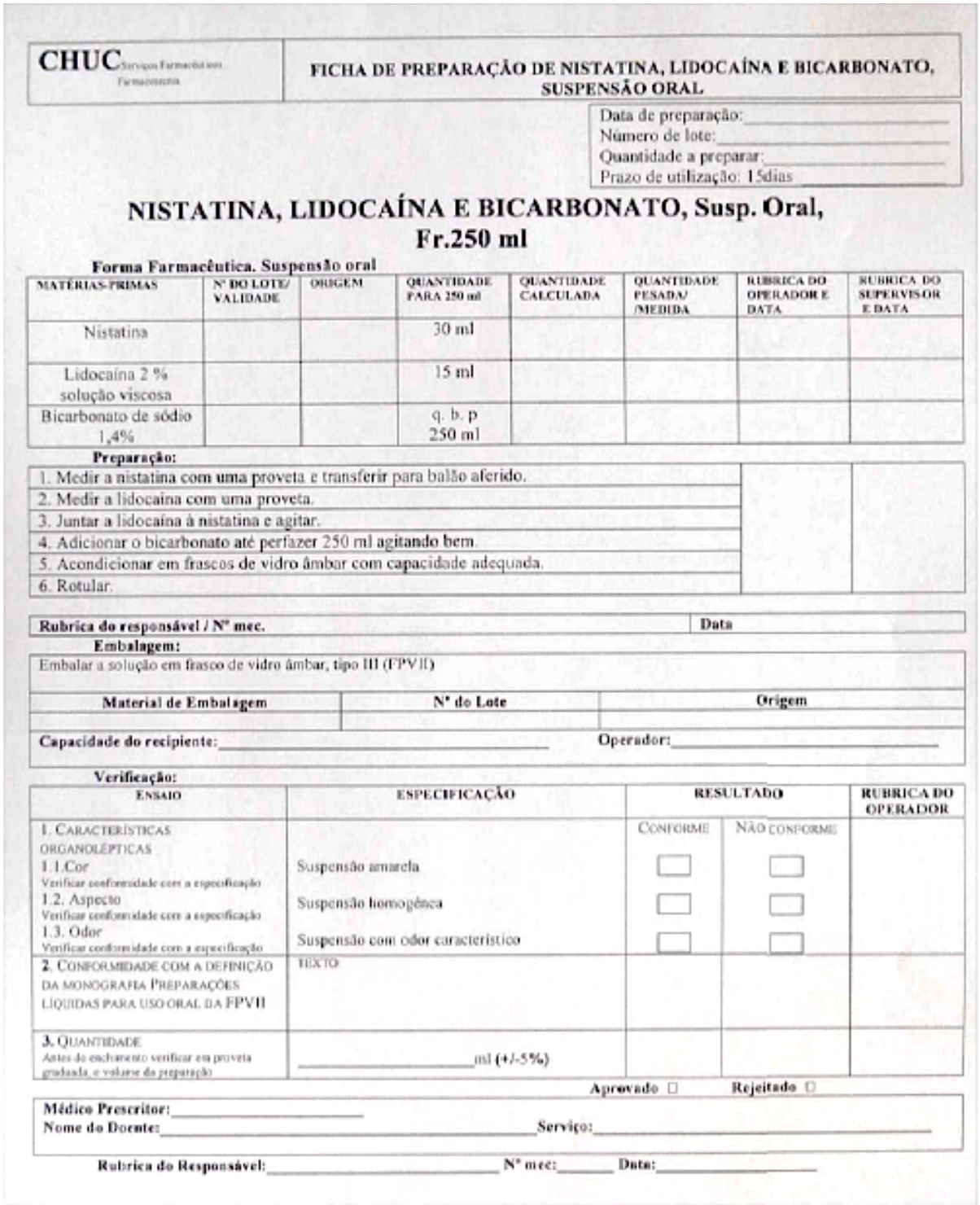
Assinatura do Diretor do Serviço

_____

Este impresso pode ser fotocopiado

2

Anexo III – Ficha de Preparação da suspensão oral de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de sódio, produzida na UPMNE.



CHUC Serviços Farmacêuticos Farmacotecnia

FICHA DE PREPARAÇÃO DE NISTATINA, LIDOCAÍNA E BICARBONATO, SUSPENSÃO ORAL

Data de preparação: _____
Número de lote: _____
Quantidade a preparar: _____
Prazo de utilização: 15dias

NISTATINA, LIDOCAÍNA E BICARBONATO, Susp. Oral, Fr.250 ml

Forma Farmacêutica. Suspensão oral

MATÉRIAS-PRIMAS	Nº DO LOTE/ VALIDADE	ORIGEM	QUANTIDADE PARA 250 ml	QUANTIDADE CALCULADA	QUANTIDADE PESADA/ /MEDIDA	RUBRICA DO OPERADOR E DATA	RUBRICA DO SUPERVISOR E DATA
Nistatina			30 ml				
Lidocaína 2 % solução viscosa			15 ml				
Bicarbonato de sódio 1,4%			q. b. p 250 ml				

Preparação:

1. Medir a nistatina com uma proveta e transferir para balão aferido.		
2. Medir a lidocaína com uma proveta.		
3. Juntar a lidocaína à nistatina e agitar.		
4. Adicionar o bicarbonato até perfazer 250 ml agitando bem.		
5. Acondicionar em frascos de vidro âmbar com capacidade adequada.		
6. Rotular.		

Rubrica do responsável / Nº mec. **Data**

Embalagem:

Embalar a solução em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVII)

Material de Embalagem	Nº do Lote	Origem

Capacidade do recipiente: _____ **Operador:** _____

Verificação:

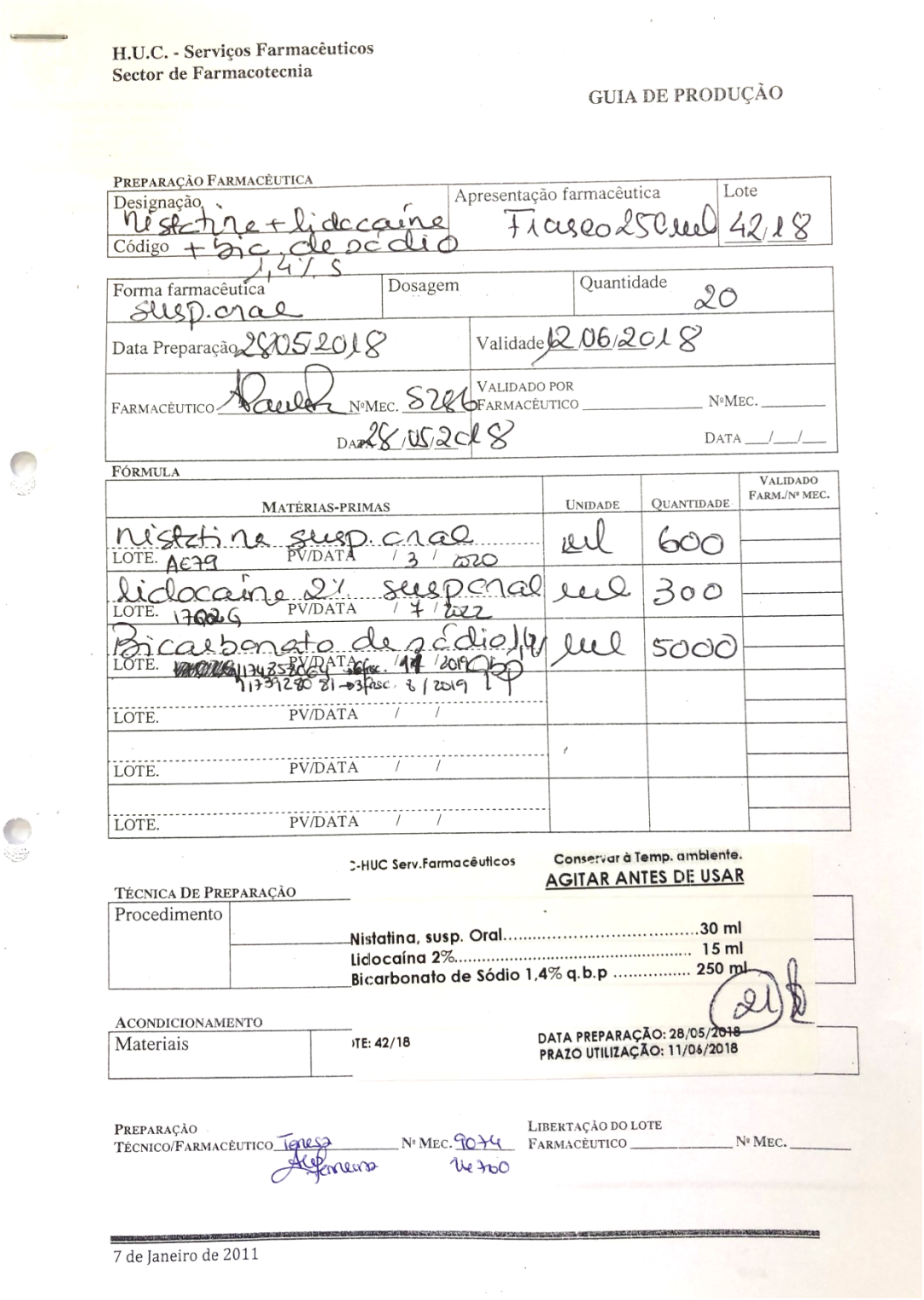
ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO		RUBRICA DO OPERADOR
		CONFORME	NÃO CONFORME	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1.Cor Verificar conformidade com a especificação	Suspensão amarela	☐	☐	
1.2. Aspecto Verificar conformidade com a especificação	Suspensão homogénea	☐	☐	
1.3. Odor Verificar conformidade com a especificação	Suspensão com odor característico	☐	☐	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA PREPARAÇÕES LÍQUIDAS PARA USO ORAL DA FPVII	TEXTO			
3. QUANTIDADE Antes do enchimento verificar em proveta graduada, o volume da preparação	_____ ml (+/-5%)			

Aprovado ☐ **Rejeitado** ☐

Médico Prescritor: _____
Nome do Doente: _____ **Serviço:** _____

Rubrica do Responsável: _____ **Nº mec:** _____ **Data:** _____

Anexo IV – Guia de Produção da suspensão oral de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de sódio, produzida na UPMNE.



H.U.C. - Serviços Farmacêuticos
Sector de Farmacotecnia

GUIA DE PRODUÇÃO

PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA

Designação	Apresentação farmacêutica	Lote
Nistatine + lidocaíne + bic. de sódio 1,4% s	Frasco 250ml	42/18
Código		

Forma farmacêutica	Dosagem	Quantidade
Susp. oral		20

Data Preparação 28/05/2018	Validade 12/06/2018
FARMACÊUTICO [signature] Nº MEC. 8286 DATA 28/05/2018	VALIDADO POR FARMACÊUTICO _____ Nº MEC. _____ DATA ___/___/___

FÓRMULA

MATÉRIAS-PRIMAS	UNIDADE	QUANTIDADE	VALIDADO FARM./Nº MEC.
nistatina susp. oral LOTE. AE79 PV/DATA / 3 / 2020	ml	600	
lidocaína 2% susp oral LOTE. 17006 PV/DATA / 7 / 2022	ml	300	
Bicarbonato de sódio 1% LOTE. 1743506 PV/DATA 11 / 2019 1739280 81→3 fasc. 8 / 2019	ml	5000	
LOTE. PV/DATA / /			
LOTE. PV/DATA / /			
LOTE. PV/DATA / /			

C-HUC Serv.Farmacêuticos

Conservar à Temp. ambiente.
AGITAR ANTES DE USAR

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO

Procedimento	
	Nistatina, susp. Oral.....30 ml Lidocaína 2%..... 15 ml Bicarbonato de Sódio 1,4% q.b.p ..... 250 ml

ACONDICIONAMENTO

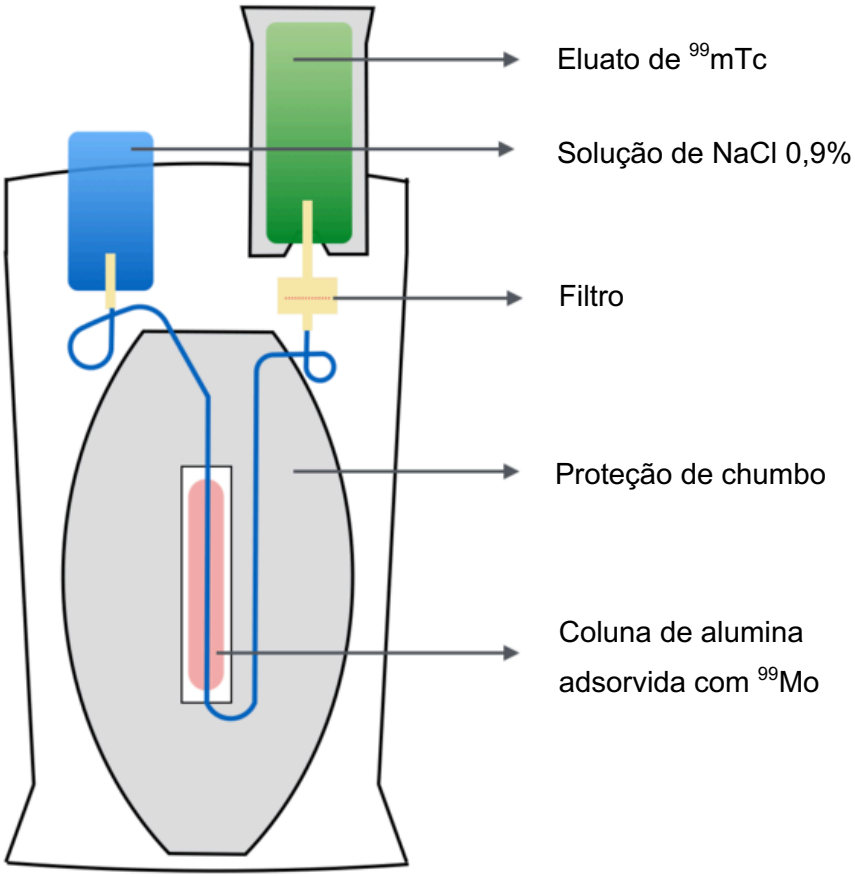
Materiais	
	LOTE: 42/18

DATA PREPARAÇÃO: 28/05/2018
PRAZO UTILIZAÇÃO: 11/06/2018

PREPARAÇÃO TÉCNICO/FARMACÊUTICO	LIBERTAÇÃO DO LOTE FARMACÊUTICO
Teresa Ferreira Nº MEC. 9074	_____ Nº MEC. _____

7 de Janeiro de 2011

Anexo V – Representação esquemática de um gerador de tecnécio 99 metastável. Adaptado de http://199.116.233.101/index.php/Instrumentation_SPECT



Anexo VI (A) – Procedimento Operativo Normalizado do Controlo de qualidade do gerador ^{99}Mo/^{99}mTc (frente).

CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	Procedimento Operativo Normalizado **Controlo de qualidade do Gerador ^{99}Mo/^{99m}Tc**	**Laboratório de Radiofarmácia** Pág. 1 de 2 Versão: 01 Código:RF-A16 Válido desde: 19-01-2017

1. Âmbito e Objectivo:

Este Procedimento Operativo Normalizado visa descrever especificamente o protocolo de controlo de qualidade do gerador ^{99}Mo/^{99m}Tc. Destina-se a ser utilizado pelos profissionais do Serviço de Medicina Nuclear e Farmacêuticos do sector de Farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos.

O método inclui a determinação dos seguintes parâmetros:

- Pureza Radioquímica,
- Pureza Radionuclídica,
- Avaliação semi-quantitativa da concentração de Al^{3+},
- pH da solução,
- Características visuais

2. Definições e Abreviações:

RCM – Resumo das Características do Medicamento

Rf – factor de retenção

3. Responsabilidade:

Este documento é da responsabilidade do Farmacêutico(a) responsável pelo Laboratório de Radiofarmácia e da Direcção do Serviço de Medicina Nuclear.

Este documento é preparado pelo Farmacêutico(a).

A próxima revisão deverá ser feita no máximo dentro de dois anos, ou antes se surgir necessidade de actualização.

4. Procedimento:

pH – Utilizar uma tira de pH para fazer a determinação de pH. O pH do eluato tem de estar entre 4 e 8.

Características – A solução tem de se apresentar límpida e incolor.

Concentração de Alumínio – A concentração de Al^{3+} tem de ser ≤ 5 ppm. Coloca-se uma gota de solução padrão num papel específico de ácido tricarboxílico e compara-se a intensidade da cor com a amostra (que tem de ser igual ou inferior).

Pureza Radioquímica

1. Aplicar uma gota do eluato na linha de partida utilizando uma seringa de 1 ml e agulha.
2. Utilizando a pinça, introduzir a faixa verticalmente no recipiente para desenvolvimento, com a linha de partida voltada para baixo. Fechar hermeticamente os recipientes.
3. Quando o solvente atingir o topo da tira (1 cm de distancia da extremidade das tiras), usar a pinça de novo para retirar a tira e deixar secar.
4. Cortar a tira em *Rf* = 0,5 (4,5 cm da extremidade inicial).
5. Contar cada secção da tira e registar os valores obtidos na folha de trabalho e folha Excel.
6. Cálculos

   Corrigir os dados da contagem com base no ruído de fundo.

Serviços Farmacêuticos • Sector de Farmacotecnia
Serviço de Medicina Nuclear • Radiofarmácia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Professor Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 230 400 400 • Fax: +351 239 833875 • radiofarmacia@huc.min-saude.pt

Anexo VI (B) – Procedimento Operativo Normalizado do Controlo de qualidade do gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (verso).

CHUC	Procedimento Operativo Normalizado **Controlo de qualidade do Gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$**	**Laboratório de Radiofarmácia** Pág. 2 de 2 Versão: 01 Código:RF-A16 Válido desde: 19-01-2017

$$Pureza\ Radioquímica = \frac{Actividade\ da\ tira\ para\ Rf\ 0{,}5 - 1}{Actividade\ total\ da\ tira}$$

A radioactividade da mancha correspondente ao ião pertecnetato, cujo *Rf* é de cerca de 0,6, representa no mínimo, 95% da radioactividade total.

Materiais e reagentes

- Adsorvente: 1 tira [1] de ITLC-SG. A linha de partida encontra-se a 1 cm de distância da extremidade da tira, a de chegada a 1 cm. Na linha de chegada colocar uma gota de tinta de caneta de acetato (solúvel em solventes orgânicos).

[1] *Exemplo da tira*

1 cm 1 cm

- Solvente: Metanol-água 4:1
- Recipientes: 1 câmara de desenvolvimento de vidro limpa e seca.
- Diversos: pinça, tesoura, seringa de 1 ml, agulha, calibrador de doses.

Pureza Radionuclídica

Utilizando o *método de atenuação*, calcular se a radioactividade devida ao ^{99}Mo não representa mais de 0,1% da radioactividade total:

1. Calibrar o frasco de eluato para obter o valor de actividade para o ^{99m}Tc – **A**.
2. Colocar o mesmo frasco no interior de um contentor de chumbo com 6 mm de espessura e calibrar para obter o valor de ^{99}Mo – **B**.
3. Medir a actividade de fundo – **C**.

$$\frac{((\boldsymbol{B} - \boldsymbol{C} - 0{,}00000016008 \times \mathrm{A} \times 1000) \times 5 \div 0{,}50467)}{(\boldsymbol{A} - \boldsymbol{C} \div 1000)} \times 100 \leq 0{,}1\%$$

5. Referências bibliográficas:

RCM dos geradores

Farmacopeia Portuguesa 9.0

Anexos:

Lista de pessoas a quem foi distribuído o protocolo.

Ficha técnica.

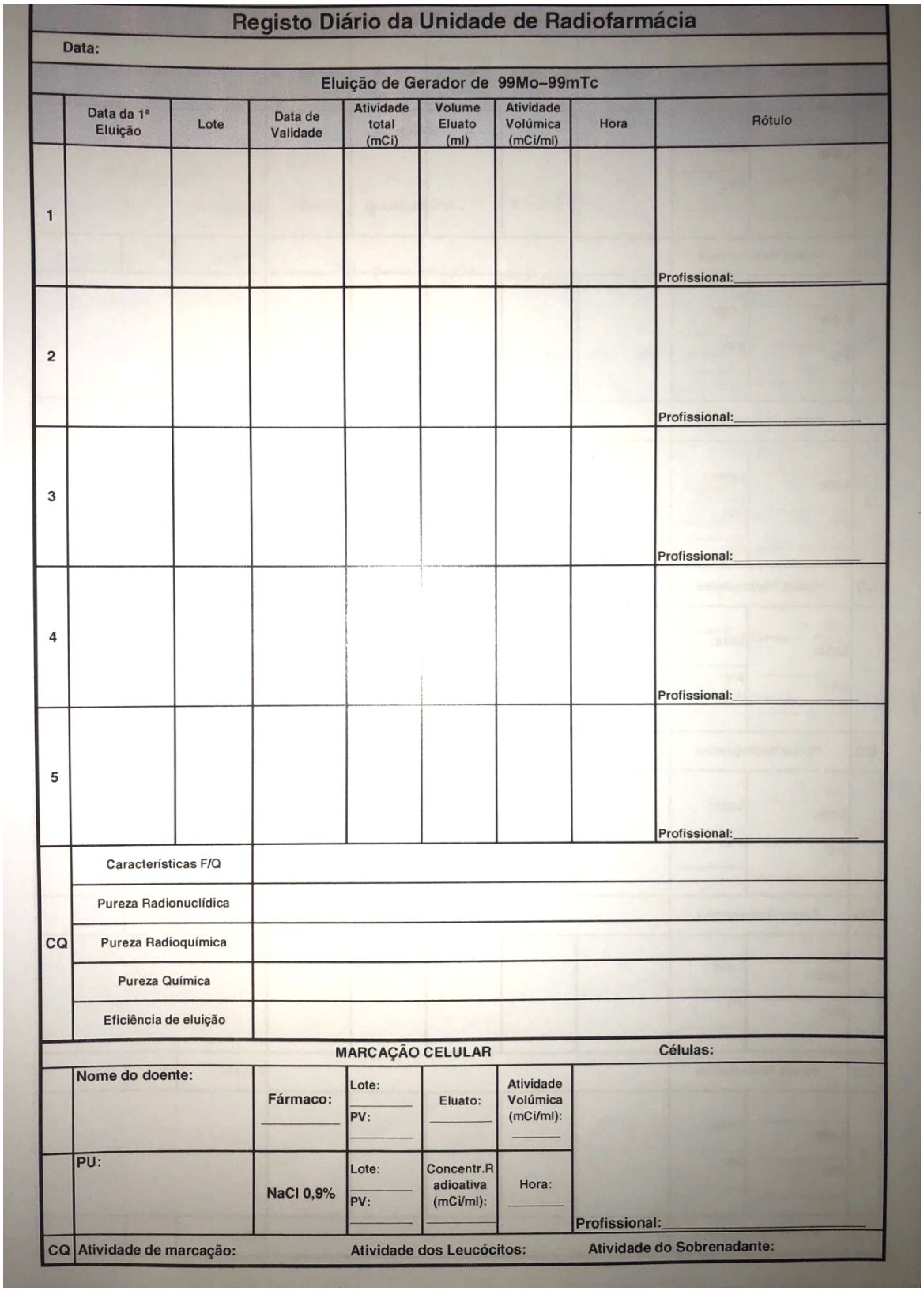
7. Registo de versões:

Versão	Autor			Validação			Aprovação		
	Data:	Nome:	Rúbrica:	Data:	Nome:	Rúbrica:	Data:	Nome:	Rúbrica:
01	19/01/2017	Rosa Baptista	RB	19/1/17	Adelaide Lima	Adelaide Lima		Gracinda Costa	

2

Serviços Farmacêuticos • Sector de Farmacotecnia
Serviço de Medicina Nuclear • Radiofarmácia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Professor Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 230 400 400 • Fax: +351 239 833875 • radiofarmacia@huc.min-saude.pt

Anexo VII (A) – Registo diário dos radiofármacos produzidos na Radiofarmácia (frente).



Registo Diário da Unidade de Radiofarmácia

Data:

Eluição de Gerador de 99Mo–99mTc

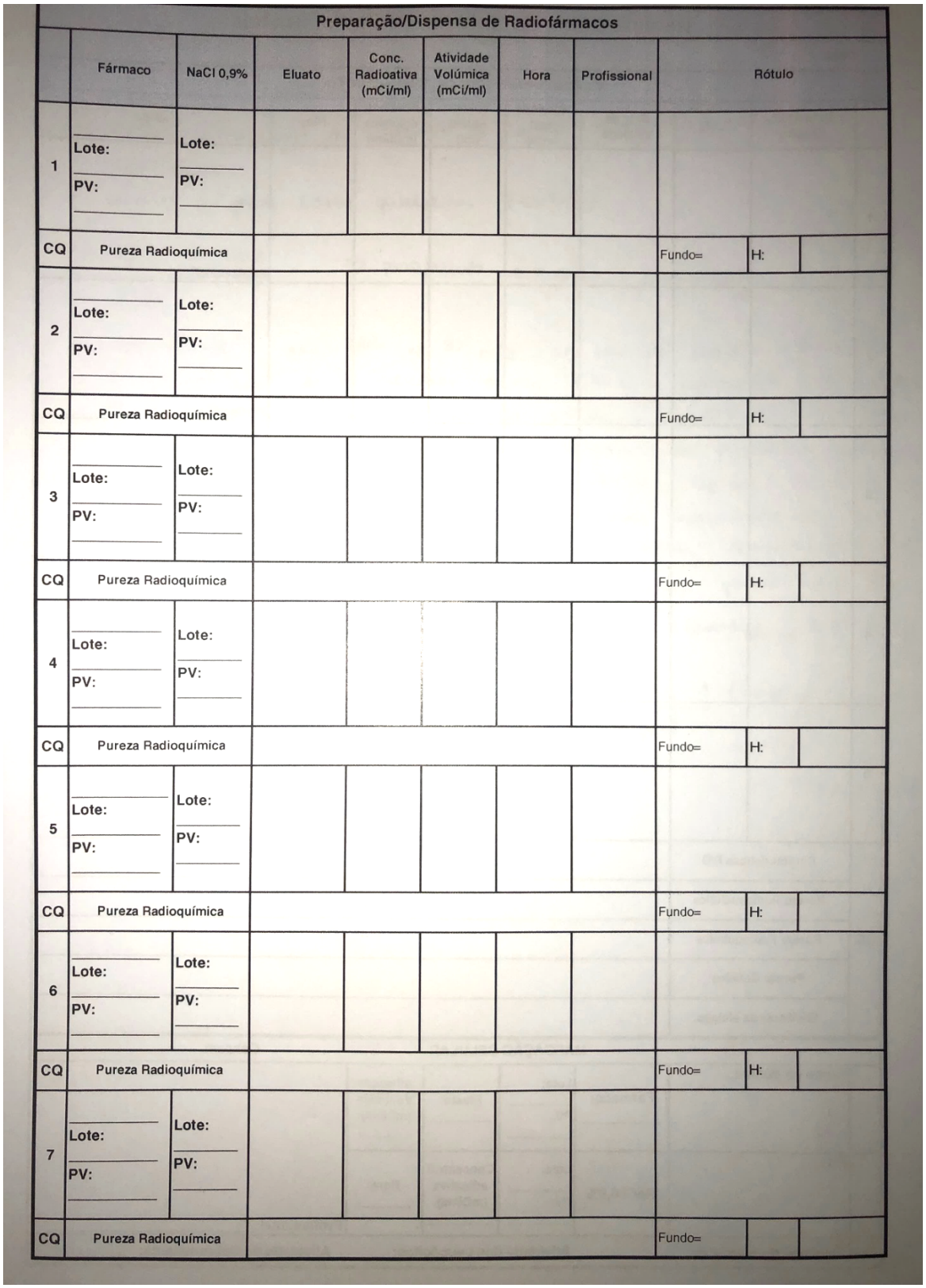
	Data da 1ª Eluição	Lote	Data de Validade	Atividade total (mCi)	Volume Eluato (ml)	Atividade Volúmica (mCi/ml)	Hora	Rótulo
1								Profissional:_____
2								Profissional:_____
3								Profissional:_____
4								Profissional:_____
5								Profissional:_____

CQ	Características F/Q	
	Pureza Radionuclídica	
	Pureza Radioquímica	
	Pureza Química	
	Eficiência de eluição	

MARCAÇÃO CELULAR Células:

	Nome do doente:	Fármaco: _____	Lote: _____ PV: _____	Eluato: _____	Atividade Volúmica (mCi/ml): _____	
	PU:	NaCl 0,9%	Lote: _____ PV: _____	Concentr.Radioativa (mCi/ml): _____	Hora: _____	Profissional:_____
CQ	Atividade de marcação:		Atividade dos Leucócitos:		Atividade do Sobrenadante:	

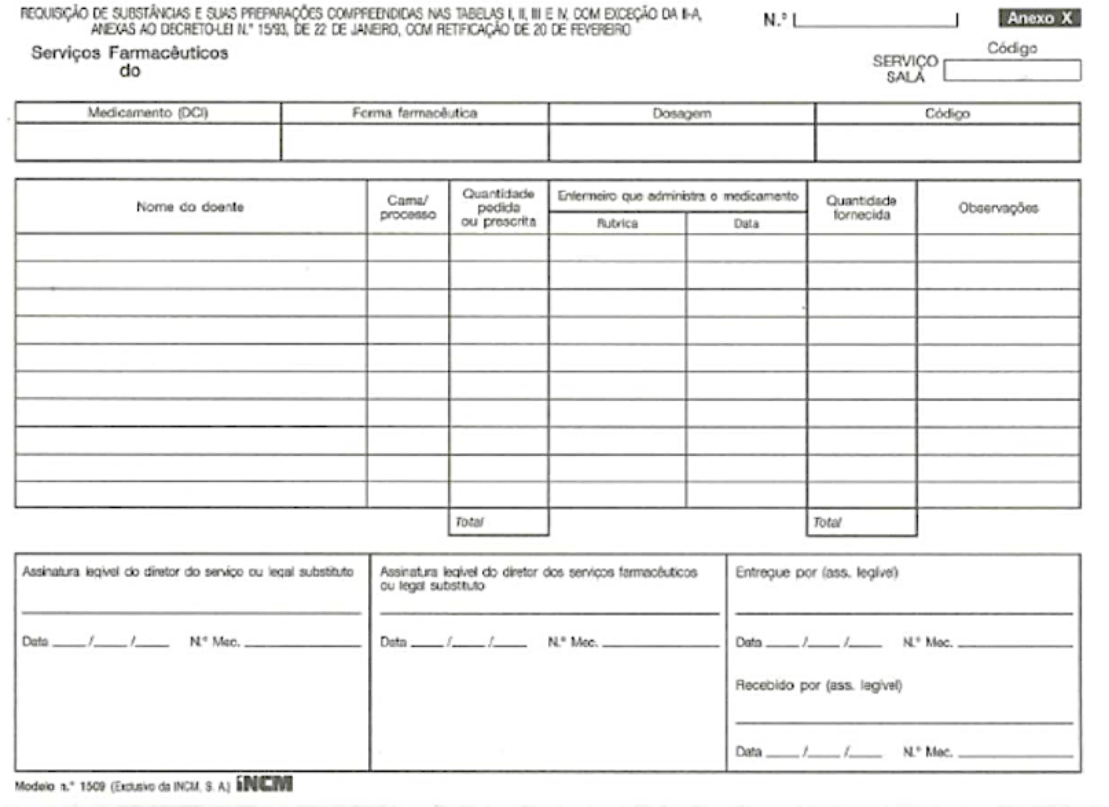
Anexo VII (B) – Registo diário dos radiofármacos produzidos na Radiofarmácia (verso).



Preparação/Dispensa de Radiofármacos

	Fármaco	NaCl 0,9%	Eluato	Conc. Radioativa (mCi/ml)	Atividade Volúmica (mCi/ml)	Hora	Profissional	Rótulo		
1	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
2	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
3	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
4	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
5	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
6	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=	H:	
7	Lote: PV:	Lote: PV:								
CQ	Pureza Radioquímica							Fundo=		

Anexo VIII – Requisição de estupefaciente e psicotrópicos aos SF pelos serviços clínicos.



REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º [ ] Anexo X

Serviços Farmacêuticos do

SERVIÇO SALA Código [ ]

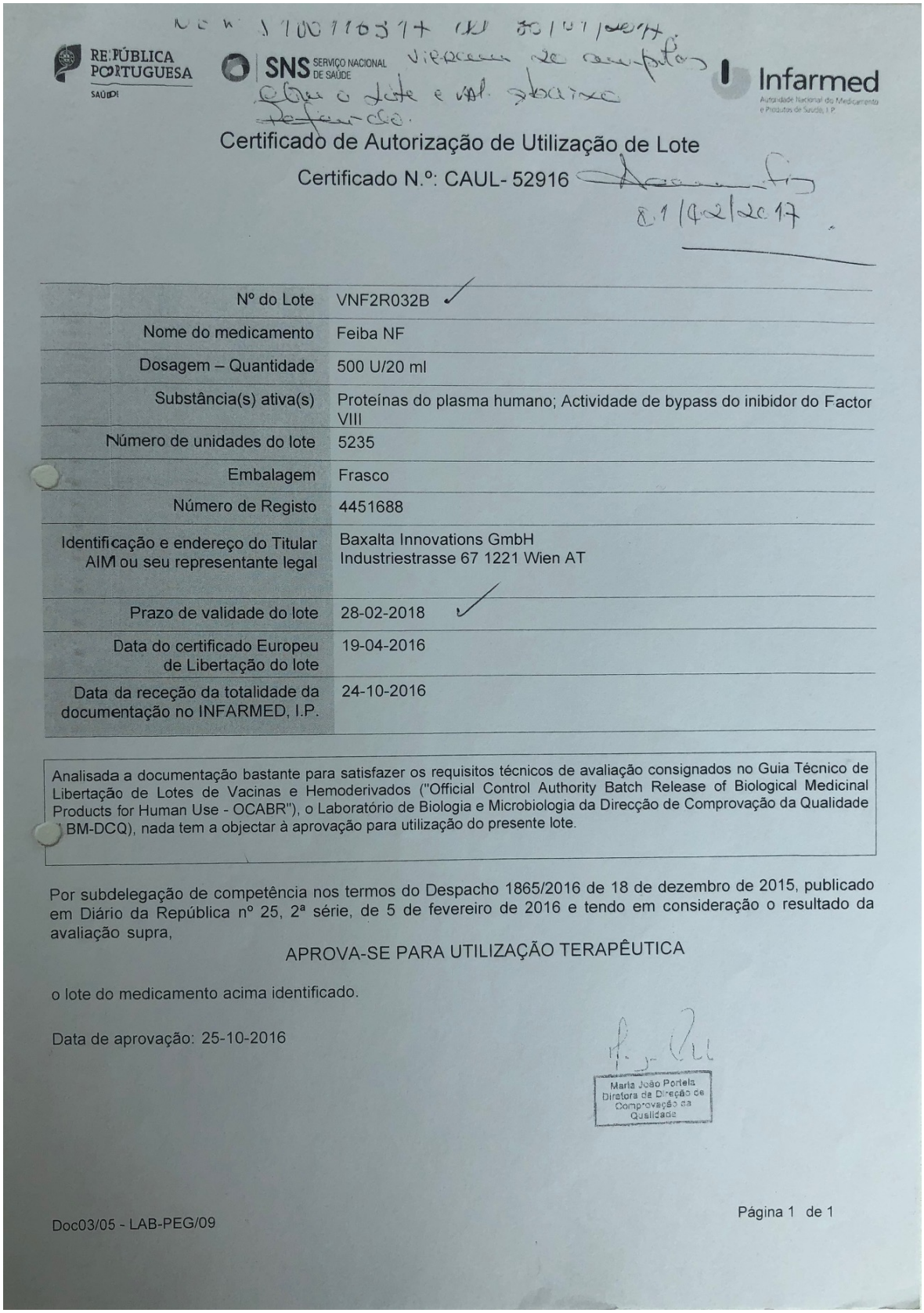
Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			*Total*	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
Data ___/___/___ N.º Mec. ___	Data ___/___/___ N.º Mec. ___	Data ___/___/___ N.º Mec. ___
		Recebido por (ass. legível)
		Data ___/___/___ N.º Mec. ___

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM

Anexo IX – Exemplar de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL).



REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Certificado de Autorização de Utilização de Lote

Certificado N.º: CAUL- 52916

Nº do Lote	VNF2R032B
Nome do medicamento	Feiba NF
Dosagem – Quantidade	500 U/20 ml
Substância(s) ativa(s)	Proteínas do plasma humano; Actividade de bypass do inibidor do Factor VIII
Número de unidades do lote	5235
Embalagem	Frasco
Número de Registo	4451688
Identificação e endereço do Titular AIM ou seu representante legal	Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 1221 Wien AT
Prazo de validade do lote	28-02-2018
Data do certificado Europeu de Libertação do lote	19-04-2016
Data da receção da totalidade da documentação no INFARMED, I.P.	24-10-2016

Analisada a documentação bastante para satisfazer os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados ("Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use - OCABR"), o Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direcção de Comprovação da Qualidade (LBM-DCQ), nada tem a objectar à aprovação para utilização do presente lote.

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 1865/2016 de 18 de dezembro de 2015, publicado em Diário da República nº 25, 2ª série, de 5 de fevereiro de 2016 e tendo em consideração o resultado da avaliação supra,

APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA

o lote do medicamento acima identificado.

Data de aprovação: 25-10-2016

Maria João Portela
Diretora da Direção de Comprovação da Qualidade

Doc03/05 - LAB-PEG/09

Página 1 de 1

Anexo X (A) – Documento para requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados – Via Farmácia.



Número de série 2592901

VIA FARMÁCIA

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ *(Nome legível)*

N.° Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente *(nome, n.° de identificação civil, n.° do processo, n.° de utente do SNS)* — **QUADRO A**

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ *(Nome, forma farmacêutica, via de administração)* — **QUADRO B**

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.° ____/____ *(*)(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* — **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.° Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.° Mec. _____

(*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.° Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por ***2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)***, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

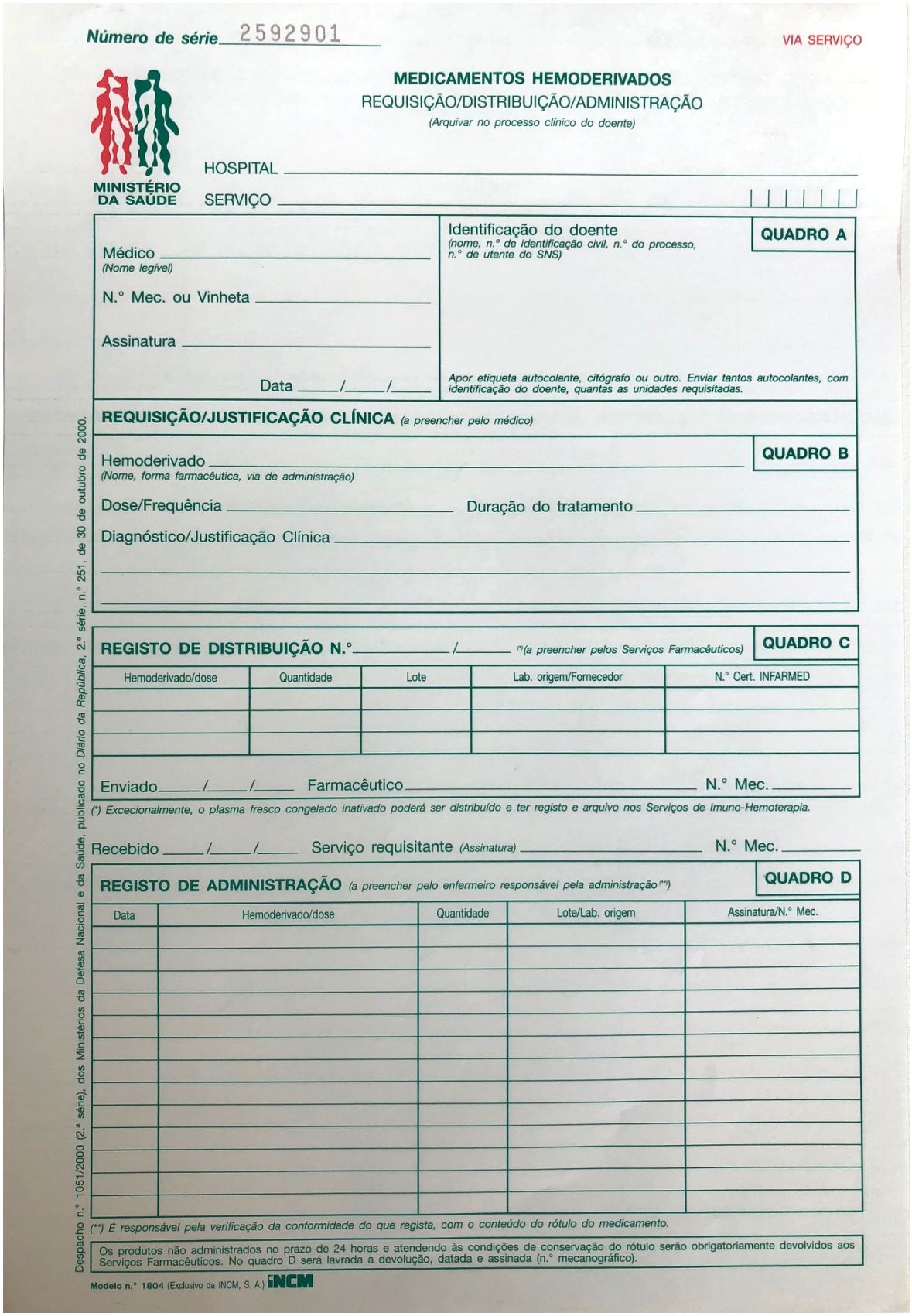
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

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.° mecanográfico).

Despacho n.° 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.° 251, de 30 de outubro de 2000.

Modelo n.° 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM

Anexo X (B) – Documento para requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados – Via Serviço.



Número de série 2592901

VIA SERVIÇO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.° Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente **QUADRO A**
(nome, n.° de identificação civil, n.° do processo, n.° de utente do SNS)

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____ **QUADRO B**
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.° ____/____ (*) *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.° Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.° Mec. _____

(*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.° Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO *(a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))* **QUADRO D**

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.° Mec.

(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

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.° mecanográfico).

Modelo n.° 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM

Despacho n.° 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.° 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo XI (A) – Justificação Clínica de Medicamentos (frente).

CHUC
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Justificação Clínica de Medicamentos

Autorização (D.C./ C.A.)

Data: ____/____/____

- **A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço**. O médico prescritor deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datada.
- **A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos**, que elaboram informação técnica e **enviam ao Diretor do Serviço**, devidamente datada.
- **O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Diretor Clínico**, devidamente datada.
- **O Diretor Clínico emite parecer**.
- **O médico prescritor é informado pelos Serviços Farmacêuticos** do parecer.

Doente:

Nome:_____P.U._____

Idade_____Residência:_____

Diagnóstico (s)_____

_____

_____

Medicamento:

D.C.I. _____F. Farm._____V. Adm._____

Dose_____Freq_____Grupo Farmacoterapêutico_____

_____ Duração previsível do tratamento _____

Justificação clínica da opção terapêutica (**Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT**; outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário C.H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)

_____

_____

_____

_____

Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dia /mês / ano): _____

Médico:

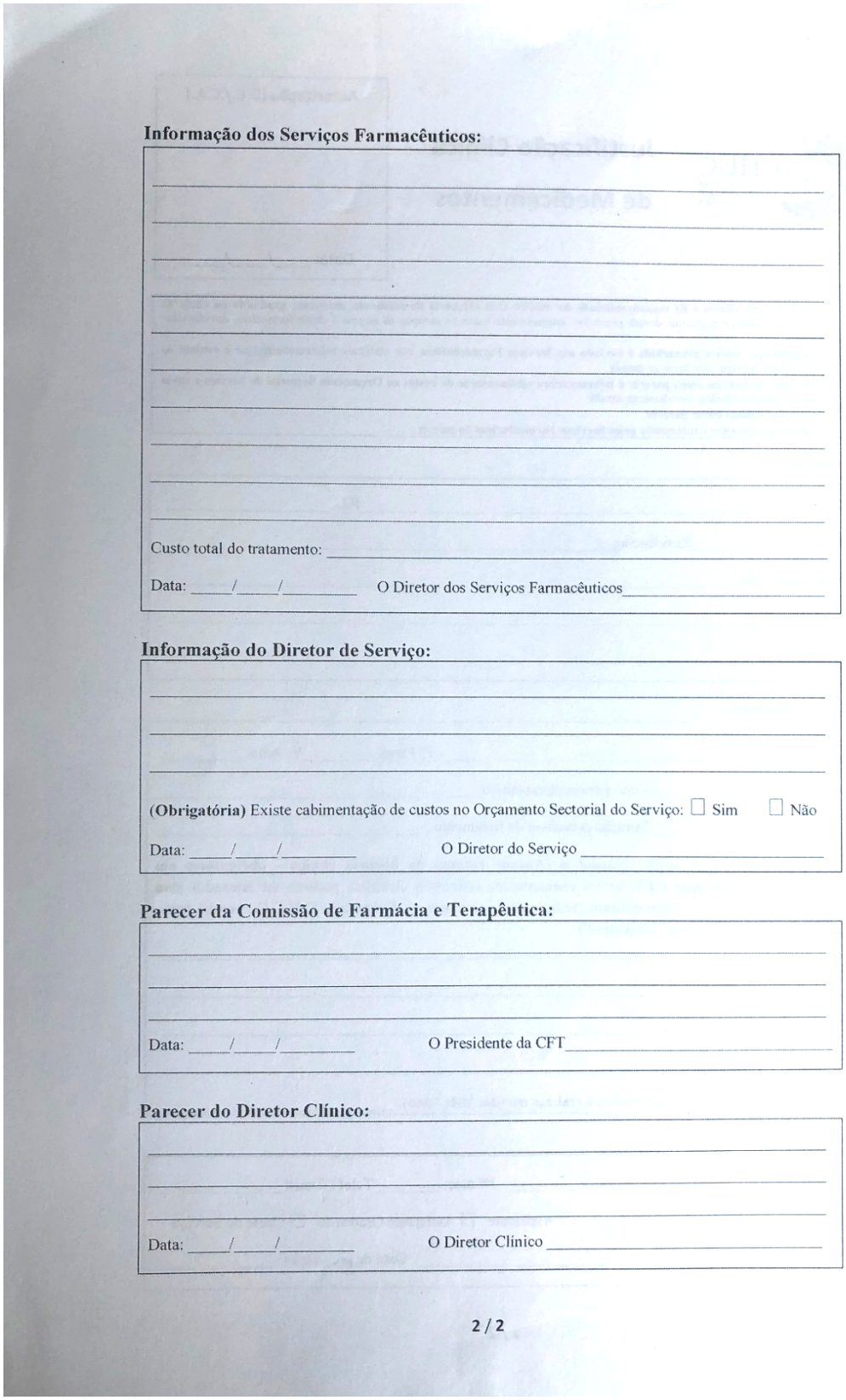
Nome legível: _____ Nº mec. _____Telef / **Email**_____

Serviço: _____ ☐ Assistente ☐ Assistente Graduado ☐ Chefe de Serviço

Assinatura: _____ Data de prescrição ____/____/____

1 / 2

Anexo XI (B) – Justificação Clínica de Medicamentos (verso).



Informação dos Serviços Farmacêuticos:

Custo total do tratamento: _____

Data: ____/____/_____ O Diretor dos Serviços Farmacêuticos _____

Informação do Diretor de Serviço:

(Obrigatória) Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço: ☐ Sim ☐ Não

Data: ____/____/_____ O Diretor do Serviço _____

Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:

Data: ____/____/_____ O Presidente da CFT _____

Parecer do Diretor Clínico:

Data: ____/____/_____ O Diretor Clínico _____

2 / 2

Anexo XII – Justificação Clínica de Medicamentos sujeitos a Autorização da Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS).

CHUC
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

C.H.U.C., E.P.E. - Serviços Farmacêuticos

Justificação Clínica de Medicamentos – Informação dos Serviços Farmacêuticos

Nome do Doente:
P.U.:
Diagnóstico:
Serviço Clínico:
Polo:CHUC

Medicamento[i]: **BLINATUMOMAB 38,5MCG PÓ PARA CONCENTRADO E SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO**

Classificação farmacoterapêutica[ii]:Medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos

Indicação terapêutica proposta[iii]: O Blinatumomab está indicado no tratamento de doentes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B percursoras, cromossoma Filadéldelfia negativo, em recaída ou refratária.

Plano terapêutico integrado com duração prevista do tratamento[iv]:Máximo 5 ciclos: ciclo 1, dias 1-7, 9mcg/dia; dias 8-28, 28mcg/dia; Ciclos 2 e seguintes, 28mcg/dia. Cada ciclo é separado por um intervalo de 14 dias sem tratamento.

Historial clínico do doente com indicação das terapêuticas prévias realizadas[v]:Protocolo DFCI

Existem alternativas terapêuticas viáveis?

Sim. ☐ Quais as alternativas e qual a razão da imprescindibilidade do medicamento pedido.[vi]

Não[vii]. ☐

Custo total do tratamento (com base no preço médio): Cada ciclo 28 dias = 28 ampolasx2.714,37€/ampola =**76.002,36€**; **Máximo 5 ciclos= 380.011,80 €**

Suporte legal para cedência em Ambulatório

Sim ☐ _____[viii]

Não aplicável

Medicamento de uso exclusivo hospitalar

Sim X

Não ☐ _____[ix]

Medicamento sujeito a Autorização da Direcção de Avaliação das Tecnologias da Saúde DATS X

Data: 15/03/2018 **Farmacêutico:Margarida Cruz** **Nº mec.: 3453**

Anexo XIII – Apresentação realizada durante o estágio: UMIV e UPMNE.

CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

UNIDADE DE MISTURAS INTRAVENOSAS

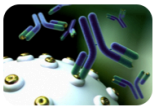
Estagiário: Rita Rebelo
Número de aluno: 201302617
Tutor: Doutora Marília João

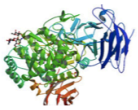
UNIDADE DE MISTURAS INTRAVENOSAS

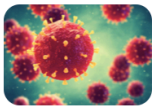
- UMIV
- Localizado no Edifício Central
- Objetivo – preparação de misturas intravenosas para uso parentérico.


Nutrição parentérica


Preparações oftálmicas


Anticorpos monoclonais

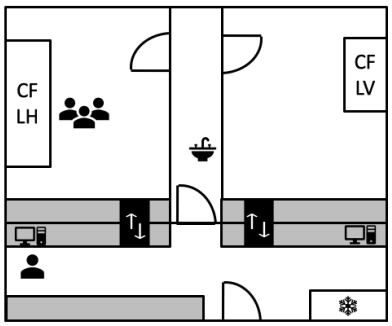

Enzimas


Antivíricos e antifúngicos

Preparações estéreis → Requisitos específicos para evitar contaminação microbiológica, a presença de partículas estranhas e de agentes pirogénios.

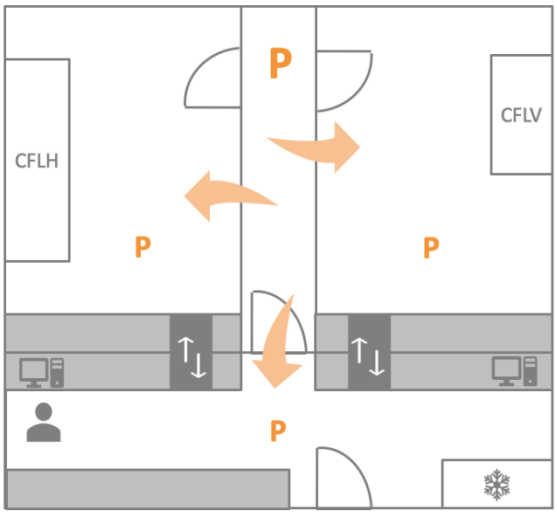
UMIV

- 4 áreas:
  - **Sala de individualização -** validação das prescrições médicas e confirmação da informação recebida sobre o doente e respetivo protocolo. Individualização do material e matérias primas por doente. Embalagem e rotulagem.
  - **Antecâmara**: local de higienização dos operadores. Ponte de ligação entre a sala de individualização e as salas de manipulação.
  - **Salas de manipulação:** sala com Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH) e sala com Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV).



UMIV

Pressão diferencial



UMIV

Validação da prescrição (dose, terapêutica, esquema terapêutico)

Individualização (física e virtual)

Preparação

Embalagem

Rotulagem



Controlo de qualidade

- Caraterísticas organoléticas, integridade física da embalagem, informação sobre o doente, condições de conservação, data de validade
- Controlo microbiológico (meio enriquecido, meio de cultura)

UMIV – Nutrição parentérica

Destina-se para:

- Maternidade Daniel de Matos
- Serviço de Medicina Intensiva dos HUC
- Ambulatório



Doença de Crohn avançada
Insuficiência Intestinal Crónica
Prematuridade
Outros (cirurgia, neoplásicos)



ORDEM DE ADIÇÃO DOS COMPONENTES



1º - **Fase aquosa** (glicose, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas hidrossolúveis e/ou oligoelementos)

2º - **Fase lipídica** (lípidos e vitaminas lipossolúveis)

No recém nascido a fase hidrossolúvel e lipídica são administradas **separadamente**.



Avaliação da Preparação de medicamentos UMIV

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Alglucosidase α	• Dose: 20 mg/m² • 1x/2 semanas • IV	Doença de Pompe (deficiência em α-glucocidase ácida)	Terapia de substituição, permitindo a degradação do glicogénio e evitando a sua acumulação anormal.	• Manitol (E421) • Fosfato de sódio di-hidrogenado monoidratado (E339) • Fosfato dissódico heptaidratado (E339) Polissorbato 80 (E433)	Caraterísticas organoléticas, controlo microbiológico	24h, 2-8ºC ao abrigo da luz
Infliximab - Remsima (biossimilar)	• Dose: 3 mg/m • 0, 2, 6 semanas, posteriormente 8 em 8 semanas • IV	Doença de Crohn	Anticorpo monoclonal que reconhece o Fator de Necrose Tumoral α (TNF-α), envolvido no processo inflamatório e que se encontra presente em elevadas quantidades em pacientes com esta doença.	• Sacarose Polissorbato 80 • Fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado • Fosfato dissódico di-hidratado	Caraterísticas organoléticas, controlo microbiológico	24h, 25ºC (estabilidade química e física), 3h (microbiologicamente).
Ciclosporina	• Dose: 0,5 mg/ml • 1 a 2 gotas/dia • Colírio	Olho seco	Atua nas células do sistema imunitário envolvidas no processo inflamatório.	• Triglicéridos de cadeia média • Cloreto de cetalcónio • Glicerol • Tiloxapol • Poloxamero 188 • Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) • Água para preparações injetáveis.	Caraterísticas organoléticas, controlo microbiológico	25ºC,1 semana

UNIDADE DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS

- Medicamentos que não exigem assepsia
- Medicamentos que não existem comercialmente



Pomadas



Suspensões



Papéis medicamentosos



Xaropes

Pedido do medicamento → Registo de produção → Guia de produção → Produção do medicamento

Anexo XIV – Apresentação realizada durante o estágio: Zalviso®.

Zalviso®



Zalviso®

- Substância ativa: sufentanilo.
- Opióide sintético forte: ligação altamente seletiva para os recetores opióides μ.
- Agonista total.

Ativação dos recetores opióides μ no SNC → Modificação dos processos que afetam a perceção e resposta à dor → Analgesia



- Potência:
  - 7 a 10x > fentanilo.
  - 500 a 1000x > morfina por via oral.
- ↑ lipofilia: administração por via sublingual => atinge-se rapidamente a analgesia.
- CHUC – apenas existe formulações intravenosas.

Estudo comparativo



- **Indicação**: dor pós-operatória aguda moderada a intensa em doentes adultos.

- **Comparador**: Morfina em PCA (*Patient Controlled Analgesia*) pela via endovenosa.
  - prática mais corrente em Portugal.
  - PCA por via endovenosa: é das técnicas mais frequentemente utilizadas nos hospitais do SNS que têm por prática a utilização de modalidades de tratamento não convencionais.



Resultado

- Zalviso® demonstrou comparabilidade terapêutica face à morfina, em PCA por via endovenosa.
- Vantagem económica: redução de pelo menos 10% do custo de tratamento.

Anexo XV – Apresentação realizada durante o estágio: Caso Clínico.

Caso Clínico

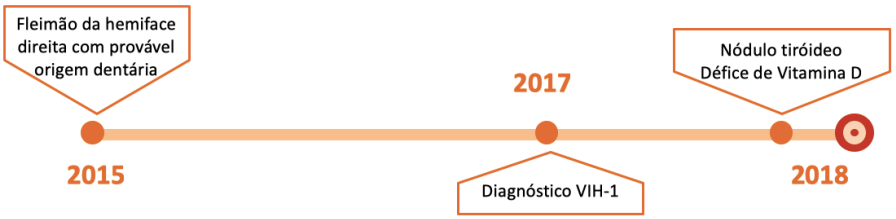
Estagiário: Rita Rebelo
Número de aluno: 201302617
Tutor: Doutora Marília João

Paciente

- R.M.F.M
- PU 19750100586
- Sexo masculino.
- 43 anos.
- Natural de Penela, onde sempre residiu.
- Trabalhador na distribuição de plásticos para Instituições de Saúde.
- Nunca viajou para o estrangeiro.



Historial Clínico



Internamento: 25 de Maio a 8 de Junho no serviço de Infeciosas

Último controlo virológico e imunológico (21-05-2018)

CV<20 cópias/mL e CD4 62 células/mm^3

Terapêutica habitual



Triumeq®

Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamiduvina 300mg

Sinais e sintomas

- Anorexia
- Astenia
- Perda de peso (cerca de 10kg em 3 meses)
- Hipersudorese noturna
- Apirético
- Vómitos esporádicos



Sinais vitais

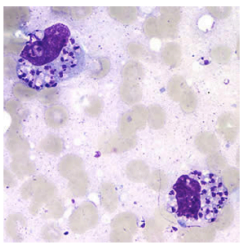
- COC (consciente, orientado e colaborante)
- Apirético
- TA = 124/72mmHg
- FC 110bpm
- Eupneico
- SpO2 98% AA
- Orofaringe sem lesões, mas massa palpável na zona tiróidea.
- Avaliação cardíaca regular
- Auscultação pulmonar regular
- Peso: 67,4 kg

Medulograma esternal

- Visualizadas formas **amastigotas** de *Leishmania spp*.

Imunofenotipagem

- As células T apresentavam um fenótipo sugestivo de processo reativo.
- Alteração na maturação nas linhas neutrófila e eritróide, a valorizar no contexto clínico laboratorial.



Mielograma

- Formas de Leishmania intra e extra celulares.

- Ac Leishmania positivo (21.07.2017).

Tomografia computorizada cervical e TAP

- Hepatomegalia: eixo longitudinal de 21cm (>15.5 cm).
- Possíveis hemangiomas.

- Esplenomegalia volumosa e homogénea: eixo longitudinal de 21cm (>11cm).



Exames laboratoriais – Bioquímica (sangue)

	28 Maio	Valores de Referência
Proteínas totais (g/dL)	**9.6**	6.6 – 8.3
Albumina (g/dL)	**2.9**	3.5 – 5.2
AST (U/L)	**54**	<35
Fosfatase alcalina (U/L)	**270**	40 – 150
Gama GT (U/L)	**330**	<55
Proteína C Reativa (mg/dL)	**1.54**	<0.5



Exames laboratoriais – Bioquímica (sangue)

	29 Maio	Valores de Referência
Ferritina (ng/mL)	**718**	20 - 250
Ferro (µg/dL)	**36**	70 – 180
Capacidade Total de Fixação de Ferro (µg/dL)	**224**	250- 400
Saturação da transferina (%)	**16**	20 – 40
Ácido fólico (ng/mL)	**2.7**	>3.5
IgG (g/L)	**41.70**	7.0- 16.0
Beta 2 microglobulina (mg/L)	**8.89**	1.09 – 2.53



Exames laboratoriais – Hemograma



	25 Maio	Valores de Referência
Leucócitos (x10^9/L)	2.0	4.0 – 10.0
Eritrócitos (x10^{12}/L)	3.33	4.50 – 5.50
Hemoglobina (g/dL)	8.5	13.0 – 17.0
Hematócrito (%)	26.0	40.0 – 50.0
Volume Corpuscular Médio (fL)	77.9	83.0 – 101.0
Hemoglobina Corpuscular Média(pg)	25.5	27.0 – 32.0
Plaquetas (x10^9/L)	99	150 - 400

Diagnóstico

- **Leishmaniose visceral**
  - pancitopenia
  - hepato-esplenomegalia
- Sideropenia.
- Défice de ácido fólico.



Diagnóstico



- Nódulo tiróideu no lobo esquerdo (30mm) – necessário mais exames.
- Bolhas pulmonares.



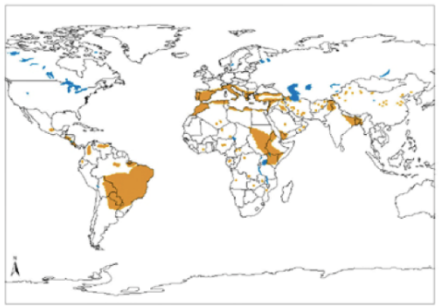
- Nódulo subpleural lobo inferior pulmão esquerdo (5mm).
- Nódulos hepáticos (2) segmento IV sugestivos de hemangiomas.
- Ectasia da veia porta (15mm).



- Adenomegalias para-aórticas.

Leishmaniose Visceral





Distribuição geográfica da Leishmaniose visceral a nível mundial (WHO, 2010)

Provocada por *Leishmania spp.*

Transmitida através de um flebótomo ou por animais infetados.

Mais comum em meios rurais.

Maioria das infeções é assintomática, porém a maioria dos pacientes imunocomprometidos apresentam sintomas.

Leishmaniose Visceral

Caracteriza-se por:

- Períodos irregulares de febre
- Perda substancial de peso
- Hepato-esplenomegalia
- Pancitopenia
- Elevados níveis de proteínas no sangue (com hipoalbuminémia e hipergamaglobulinémia)





Doentes HIV+ são particularmente sensíveis à leishmaniose visceral.

Diagnóstico: sinais e sintomas clínicos, testes serológicos e exame do aspirado medular.

Terapêutica



Internamento

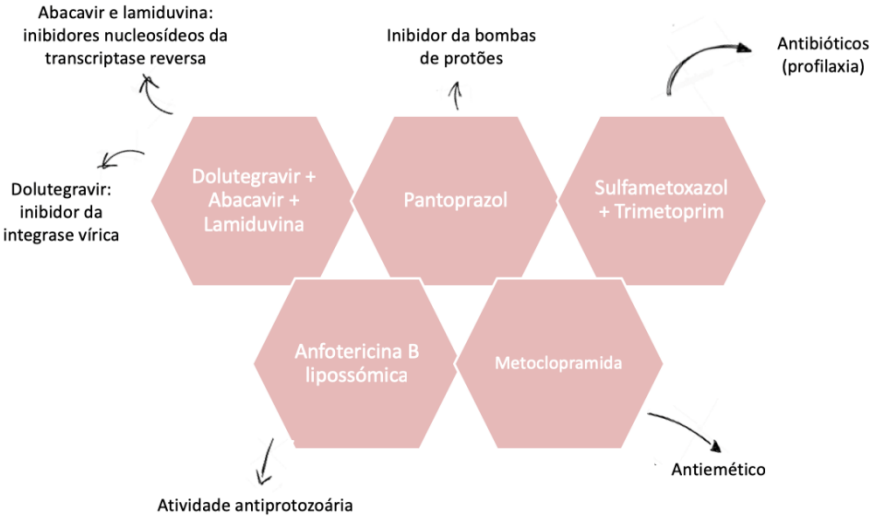
Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamiduvina 300mg	Comp.	1	Oral	1 id	21h	1	Início ao fim
Paracetamol	Comp.	100 mg	Oral	SOS3	SOS até 3 id	3	23-05 30-05 a 08-06
Pantoprazol 40mg Comp GR	Comp. GR	40 mg	Oral	1 id	7h	1	Início ao fim
Sulfametoxazol 400mg + Trimetoprim 80mg Comp.	Comp.	480mg	Oral	1 id	9h	1	Início ao fim
Anfotericina B lipossómica 50mg Pó sol Inj Fr IV	Pó sol. Inj.	300mg	I.V.	1 id	17h	1	24-05 a 27-05 15-06 a 21-09
Metoclopramida 10 mg/2ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	Sol. Inj.	10mg	I.V.	SOS3	SOS até 3 id	3	28-05 e 29-05

Ambulatório Externo

Nome Comercial	FF	Dose	Tipo emb	Posol.	Nº emb.	OBS
Folifer	Comp. Revestido por película	1mg + 90mg	Blister – 20 unidades	1 cp/dia	1	Ácido fólico + Ferro
Cotrimoxazol	Comp.	800mg + 160mg	Blister - 20 unidades	1 cp/dia	2	Sulfametoxazol + Trimetoprim

Terapêutica







Interações

Dolutegravir <> Alimentos

MINOR – Os alimentos podem aumentar a extensão de absorção e diminuir a taxa de absorção do dolutegravir.

Anfotericina B lipossomal <> Pantoprazol

MODERADA - hipomagnesémia quando administrado por longos períodos de tempo (≥ 1ano).

Sulfato ferroso <> Dolutegravir

MAJOR - A administração concomitante de medicamentos que contêm catiões polivalentes (Al, Ca, Fe, Mg) pode diminuir a biodisponibilidade oral do dolutegravir. O antivírico deve ser administrado 2h antes ou 6h depois de fármacos com catiões polivalentes.

Exames laboratoriais

Bioquímica (sangue)	28 Maio	1 Junho	7 Junho	15 Junho	Valores de Referência
Proteínas totais (g/dL)	**9.6**	-	**9.4**	**9.2**	6.6 – 8.3
Albumina (g/dL)	**2.9**	-	**3.2**	**3.4**	3.5 – 5.2
AST (U/L)	**54**	**47**	34	33	<35
Fosfatase alcalina (U/L)	**270**	**210**	**177**	**135**	40 – 150
Gama GT (U/L)	**330**	**269**	**181**		<55
Proteína C Reativa (mg/dL)	**1.54**	**0.68**	**0.67**	0.41	<0.5
Lactato desidrogenase (U/L)	-	-	-	277	125-220

Hemograma	25 Maio	28 Maio	1 Junho	7 Junho	15 Junho	Valores de Referência
Leucócitos ($x10^9$/L)	**2.0**	**2.5**	**3.1**	**2.5**	**3.8**	4.0 – 10.0
Eritrócitos ($x10^{12}$/L)	**3.33**	**3.66**	**3.89**	**4.08**	**4.07**	4.50 – 5.50
Hemoglobina (g/dL)	**8.5**	**9.4**	**10.2**	**10.7**	**11.4**	13.0 – 17.0
Hematócrito (%)	**26.0**	**28.7**	**31.3**	**33.6**	**34.9**	40.0 – 50.0
Volume Corpuscular Médio (fL)	**77.9**	**78.4**	**80.5**	82.3	85.8	83.0 – 101.0
Hemoglobina Corpuscular Média(pg)	**25.5**	**25.7**	**26.1**	**26.1**	27.9	27.0 – 32.0
Plaquetas ($x10^9$/L)	**99**	184	216	172	32.6	150 - 400

Conclusão



- 8 de Junho: alta para o domicílio.
- TARV, sulfato ferroso, ácido fólico, cotrimoxazol (profilaticamente).



- Anfotericina B lipossómica 1x/semana, no Hospital de Dia.

Bibliografia

- https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/index.html
- http://www.who.int/leishmaniasis/en/
- WHO/NTD/IDM HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria (HTM) World Health Organization, October 2010
- http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/
- Resumo de Características do Medicamento – Triumeq. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf
- Resumo de Características do Medicamento – Apton 40mg. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=511&tipo_doc=rcm
- Resumo de Características do Medicamento – Bactrim Forte. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=775&tipo_doc=rcm
- Resumo de Características do Medicamento – Ambisome 50mg. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=291&tipo_doc=rcm
- Resumo de Características do Medicamento – Metoclopramida Labesfal. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10892&tipo_doc=rcm
- https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3557-0,195-0,1612-0,1790-0,2128-0,11-2744
- https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=195-0,1083-0,2128-0&printable=1

RELATÓRIO DE ESTÁGIO 2017-18

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt

U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Rita Catarina Pereira Rebelo

M

2017-18

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante

Farmácia Aliança

Julho a Outubro de 2018

Rita Catarina Pereira Rebelo

Orientador: Dr. Carlos Cunha

_____

Orientador FFUP: Professor Doutor Paulo Lobão

_____

Novembro de 2018

Fim – o que resta é sempre o princípio feliz de alguma coisa.

Augustina Bessa-Luís

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ___ de _____ de _____.

Rita Catarina Pereira Rebelo

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Comissão de Estágio da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pela disponibilidade ao longo desta Unidade Curricular e por atenderem à nossa preocupação, proporcionando-nos diversas formações no sentido de ajudar a colmatar algumas lacunas na nossa formação académica.

Ao Dr. Carlos Cunha, por me ter recebido e pelos ensinamentos, nomeadamente pela procura constante da inovação. À Dra. Sónia Correia, pela sua perseverança e pelo exemplo de profissional que é, interventiva, versátil e desperta para o que a rodeia. À Dra. Susana Castro, pela gentileza e paciência com que sempre me ensinou e orientou, por ser uma referência para mim enquanto farmacêutica íntegra, polivalente e sensível para o outro. À Dra. Susana Ferreira pelo tempo que despendeu comigo e pela transmissão de conhecimentos, assim como pela partilha de experiências. À Paula, pelo carinho e boa disposição, pela partilha generosa e constante dos seus conhecimentos e da sua experiência. Ao Marco, por toda a disponibilidade e tempo que dispensou para me ensinar, por me ter valido nos momentos de aflição, pela confiança e pela sua amabilidade. Ao Pedro pelos momentos de diversão entre os momentos de aprendizagem. À Fátima, pelo olhar sagaz e pragmático sobre o mundo e pela sua recetividade. À Rita, pela paciência inesgotável ao longo deste percurso, pelo voto de confiança e por me ter ajudado a encarar com mais abertura e naturalidade todo este processo. À Filipa, pelo sentimento de compreensão, pela sua solicitude e ligeireza. Ao Rui que, apesar de não ter estado presente ao longo destes quatro meses, deu-me ferramentas essências para todo este período. Aos meus restantes colegas estagiários com que me fui cruzando, porque não hesitaram em partilhar comigo o seu conhecimento.

À Escola EB 2,3 Augusto Gil na pessoa da Doutora Carla Almeida. Por ter aceite fazer parte do meu projeto, pelo seu dinamismo e excelência enquanto profissional e pessoa. Um feliz encontro que enriqueceu o meu percurso e fez-me desejar ter sido sua aluna. Sem si, este projeto não teria sido possível.

Aos meus pais por me terem proporcionado uma educação de excelência e serem os principais impulsionadores da minha formação. Pelos valores incutidos e por me ensinarem a ambicionar cada vez mais, sem nunca esquecer as minhas raízes. À minha irmã, pelo seu amor imensurável e por ser uma constante na minha vida. Ao Pepe por ser a minha força motriz, pela sua infindável paciência e por ser o meu companheiro nesta viagem, tudo sempre foi melhor contigo. Aos meus amigos pelo seu apoio incondicional e pelo orgulho desmedido. Às Sirigaitas, pelas amizades e pelos momentos de folia.

Resumo

A Farmácia Comunitária é a vertente de ação do Farmacêutico com maior representatividade. A sua relação próxima com a comunidade, ideal para o desempenho da profissão farmacêutica, constitui muitas vezes o primeiro contato do doente, determinando a evolução do seu tratamento.

Enquanto especialista do medicamento, o Farmacêutico deve não só assegurar a sua correta utilização, potenciando o efeito benéfico do mesmo, como educar e sensibilizar a população, intervindo junto da comunidade para uma vida com mais qualidade.

O Estágio em Farmácia Comunitária, fundamental para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assume-se como um capítulo essencial na transição da formação universitária para as diferentes vertentes da intervenção farmacêutica na comunidade.

O presente relatório é uma descrição detalhada do estágio desenvolvido na Farmácia Aliança, durante quatro meses. Pretende retratar uma aprendizagem pessoal, dividida em duas partes: a primeira alusiva ao quotidiano da farmácia de oficina, tendo em conta a realidade da Farmácia Aliança e a segunda, relativa a duas intervenções farmacêuticas, uma com o objetivo de alertar para a problemática da Resistência aos Antibióticos e outra de educar e sensibilizar sobre os Medicamentos Genéricos, na tentativa de, com ambas contribuir, com uma maior consciência, para uma mudança mais positiva, na evolução de um mundo melhor mudar, um pouco, o mundo.

Esta dissertação reflete a versatilidade da ação farmacêutica, exaltando a importância da profissão e a sua imprescindibilidade.

Índice

PARTE I – FARMÁCIA ALIANÇA 1

1. Introdução 1

2. Farmácia Aliança e Grupo FastFarma, Farmácias Lda. 1

3. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Aliança 1

3.1. Horário de funcionamento e localização 1

3.2. Organização e descrição do espaço exterior e interior 2

3.3. Recursos humanos 2

4. Fontes de informação 3

5. Sistema informático 3

6. Encomendas e aprovisionamento 4

6.1. Aquisição de Medicamentos e outros Produtos de Saúde (MPS) 4

6.2. Receção de encomendas 5

6.3. Armazenamento 5

6.4. Gestão de stocks 7

6.5. Controlo de prazos de validade e devoluções 7

7. Cedência de medicamentos e aconselhamento farmacêutico 7

7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) 8

7.1.1. Receita médica 8

7.1.1.1. Receita eletrónica desmaterializada ou Receita sem Papel 9

7.1.1.2. Receita eletrónica materializada 9

7.1.1.3. Receita manual 10

7.1.2. Sistemas de comparticipação de MSRM 10

7.1.3. Validação da receita médica e dispensa 11

7.2. Medicamentos sujeito a receita médica especial 11

7.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) 12

7.4. Medicamentos Manipulados 13

7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinários 14

7.6. Medicamentos à base de plantas 14

7.7. Medicamentos homeopáticos 15

7.8. Suplementos alimentares 15

7.9. Produtos de dermocosmética e higiene 16

7.10. Dispositivos médicos e artigos de ortopedia 16

7.11. Produtos de puericultura 17

7.12. Produtos dietéticos para alimentação especial *17*

8. Laboratório de Medicamentos Manipulados **18**

9. Laboratório de Medicamentos Homeopáticos **18**

10. Contabilidade e Gestão **18**

11. Marketing **19**

12. Serviços prestados pela Farmácia Aliança **19**

12.1. Recolha de medicamentos *20*

12.2. Determinação de parâmetros biológicos e bioquímicos *20*

12.3. Serviços farmacêuticos prestados na Carlton Life Júlio Dinis *21*

13. Formação contínua **22**

14. Aconselhamento farmacêutico **22**

PARTE II – INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA **23**

1. Resistência aos Antibióticos **23**

1.1. Introdução *23*

1.2. A História dos Antibióticos *23*

1.3. O valor inestimável dos antibióticos *24*

1.4. Causas da resistência aos antibióticos *24*

1.4.1. Uso excessivo de antibióticos 24

1.4.2. Prescrição incorreta 24

1.4.3. Uso extensivo na agricultura e pecuária 25

1.4.4. Desenvolvimento de novos antibióticos 25

1.5. Infeções resistentes aos antibióticos *26*

1.5.1. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) 28

1.5.2. Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) 28

1.5.3. *Streptococcus pneumoniae* resistente 28

1.5.4. Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espetro alargado (ESBL) e Resistentes a Carbapenemos (CRE) 29

1.5.5. *Acinetobacter* MDR 29

1.6. A realidade em Portugal *29*

1.7. Objetivos *31*

1.8. Métodos *32*

1.9. Resultados e Discussão *32*

1.10. Conclusão *32*

2. Medicamentos Genéricos e Medicamentos de Referência **33**

2.1. Introdução *33*

2.2. Os Medicamentos Genéricos (MG) em Portugal *33*

2.3. Fatores que influenciam a aquisição de Medicamentos Genéricos (MG) pela população portuguesa *34*

2.4. O estigma dos Medicamentos Genéricos (MG) e o impacto na sua utilização *35*

2.5. Objetivos *37*

2.6. Métodos *37*

2.7. Resultados e Discussão *38*

2.8. Conclusão *38*

CONSIDERAÇÕES FINAIS **38**

Referências Bibliográficas **40**

Anexos **47**

Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
BPF	Boas Páticas Farmacêuticas
CDC	*Center of Disease Control and Prevention* (sigla inglesa)
CEDIME	Centro de Documentação e Informação de Medicamentos
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CRE	*Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (sigla inglesa)
DALY	*Disability-Adjusted Life Year* (sigla inglesa)
DCI	Designação Comum Internacional
DDD	Dose Diária Definida
DGS	Direção Geral de Saúde
EARS-Net	*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (sigla inglesa)
ESBL	*Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (sigla inglesa)
EUA	Estados Unidos da América
FA	Farmácia Aliança
FDA	*Food Drug Administration* (sigla inglesa)
FEFO	*First-Expire, Fisrt-Out* (sigla inglesa)
FF	Forma Farmacêutica
FIFO	*First-In, Fisrt-Out* (sigla inglesa)
IACS	Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde
IDSA	*Infectious Diseases Society of America* (sigla inglesa)
INSA	Instituto de Saúde Dr. Ricardo Jorge
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MDR	*Multidrug Resistance* (sigla inglesa)
MG	Medicamento Genérico
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MPS	Medicamentos e outros Produtos de Saúde
MRSA	*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (sigla inglesa)*
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAPA	Programa de Assistência à Prescrição Antibiótica
PIB	Produto Interno Bruto

PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e de Resistência aos Antimicrobianos
PSA	*Prostate Specific Antigen* (sigla inglesa)
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SAMS	Serviços de Assistência Médico-Social
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UE	União Europeia
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VRE	Vancomycin-Resistant Enterococci (sigla inglesa)

PARTE I – FARMÁCIA ALIANÇA

1. Introdução

O estágio profissionalizante em Farmácia Comunitária é um requisito essencial no percurso académico de um estudante de Ciências Farmacêuticas, permitindo a integração dos conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos de formação.

Este relatório descreve a aprendizagem ao longo de quatro meses na Farmácia Aliança (FA), planificada no Anexo I, pretendendo refletir não só a sua realidade, mas as principais valências que o trabalho em Farmácia Comunitária exige.

2. Farmácia Aliança e Grupo FastFarma, Farmácias Lda.

A FA está inserida no grupo FastFarma, Farmácias Lda., do qual fazem parte a Farmácia Santo António, em Rio Meão e o Espaço de Saúde Lionesa, uma parafarmácia em Leça do Balio. Esta farmácia já se encontra em funcionamento desde 1909, sendo uma das farmácias mais antigas do centro do Porto, porém só em 1984 é que fica sob direção técnica do Dr. Carlos Brás da Cunha, também proprietário, tendo a partir de então distinguindo-se entre as demais.

Ao longo do meu estágio, tive oportunidade de conhecer a maior parte destes espaços, com exceção do Espaço de Saúde Lionesa, e compreender a dinâmica de cada um. Esta diversidade constituiu uma mais-valia, uma vez que no quotidiano da FA é necessário comunicar e coordenar com os diferentes elementos do grupo, de modo a proporcionar um serviço completo e integrado aos utentes.

3. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Aliança

3.1. Horário de funcionamento e localização

Situada na Rua da Conceição nº2/18, no coração do Porto, a FA encontra-se aberta das 8:30h às 22h, de segunda-feira a sábado, de acordo com as indicações estabelecidas no Decreto-Lei n.º53/2007, de 8 de Março [1]. Devido à sua localização, é frequentada por uma grande diversidade de pessoas, desde moradores do centro do Porto, a turistas e outros utentes que procuram a FA pela oferta que apresenta. Por esta razão, uma preocupação frequente deste estabelecimento é a constante formação dos seus profissionais e a procura pela diferenciação de modo a adaptar-se às necessidades crescentes da população e conquistar novos nichos.

Durante o meu estágio tive oportunidade de contactar com públicos muito distintos, de diversas idades e contextos sociais, o que me permitiu conhecer a realidade de muitos utentes e as necessidades de cada um. Esta multiplicidade contribui para o desenvolvimento de competências que criam um profissional versátil e facilmente adaptável a diferentes contextos. O horário de estágio foi rotativo, tendo compreendido, durante a semana, o período da manhã e tarde (09h-16h) ou da tarde e do final do dia (13-20h). Tive também oportunidade de estagiar aos sábados (10h-13h e 14h-18h), alternância que contribuiu largamente para a proximidade com diferentes contextos e dinâmicas.

3.2. Organização e descrição do espaço exterior e interior

A FA destaca-se na Rua da Conceição pela cruz verde iluminada, caraterístico destes estabelecimentos, ostentando uma placa de cobre à entrada, que identifica a farmácia e a direção técnica. O horário de funcionamento da farmácia, bem como das farmácias de serviço no município, encontra-se afixado à entrada. São ainda cumpridas as normas de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) em Farmácia Comunitária, pelo acesso fácil de todos os potenciais utentes [2].

Sucintamente, a farmácia encontra-se divida em duas áreas de acesso independente e sem comunicação interna (Anexo II). A primeira constitui a farmácia propriamente dita, com uma zona ampla de atendimento ao público, composta por quatro balcões e onde estão expostos vários produtos de dermocosmética, higiene oral, suplementos alimentares e produtos naturais. Numa área mais reservada realizam-se testes bioquímicos, são prestados serviços de enfermagem e são administradas vacinas que não constem no Plano Nacional de Vacinação. O armazém principal encontra-se no piso inferior, ao nível da zona de atendimento, o que facilita a dispensa de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos. No piso superior existe um escritório, um armazém reservado para produtos cosméticos, produtos naturais e suplementos alimentares, um gabinete de dermocosmética e um laboratório equipado com uma câmara de fluxo laminar vertical. A segunda área reúne os produtos de ortopedia e puericultura, sendo também o local de prestação de um aconselhamento especializado nestas matérias.

3.3. Recursos humanos

Atualmente, a equipa técnica da FA é composta por 10 elementos, o diretor técnico e proprietário, 4 farmacêuticas e 5 técnicos de farmácia (Anexo III), cumprindo as exigências impostas pelo Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de Agosto [1]. Existem outros profissionais que integram o universo da FA, em regime de prestação de serviços, nomeadamente uma farmacêutica, duas enfermeiras, uma esteticista, uma estafeta e uma funcionária de limpeza.

A atribuição de funções contribui para o melhor funcionamento e organização da farmácia e, por conseguinte, para a qualidade do serviço prestado.

4. Fontes de informação

Segundo as BPF, "o farmacêutico deve dispor de fontes de informação sobre os medicamentos" através de uma "biblioteca continuamente atualizada e organizada" que contenha informações sobre indicações, posologia, contraindicações, interações e precauções na utilização dos medicamentos [2]. As fontes consideradas obrigatórias são a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português, entre outras [3]. Devido à preparação e dispensa de medicamentos homeopáticos e naturais, a FA possui também referências bibliográficas desta área, para além de documentos sobre Legislação Farmacêutica.

O desenvolvimento tecnológico de novos sistemas de informação *online* possibilitou a consulta de informação de uma forma mais prática e célere sobre o medicamento. Por essa razão, e tendo em conta o quotidiano da FA, plataformas como o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional de Farmácias (ANF), o Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), assim como o Centro de Informação do Medicamento (CIM) associado à Ordem dos Farmacêuticos são outras ferramentas utilizadas.

Durante os quatro meses de estágio, o contato com as fontes de informação centrou-se essencialmente em fontes bibliográficas relacionadas com a Homeopatia, com medicamentos manipulados e com outros medicamentos.

5. Sistema informático

Em pleno século XXI, a utilização e dependência de um sistema informático, como uma ferramenta de trabalho é inevitável. Na FA utiliza-se o Sifarma 2000®, um dos programas mais utilizados em farmácia comunitária e que foi desenvolvido para otimizar, simplificar e facilitar a prática farmacêutica, tornar a dispensa de medicamentos mais segura e suportar o aconselhamento farmacêutico [4]. Através desta ferramenta é possível criar, enviar e rececionar encomendas, gerir os *stocks*, controlar os prazos de validade e criar fichas de produto e de clientes. Permite ainda faturar, regularizar vendas e devoluções, proceder à emissão de lotes de receitas, bem como controlar a entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes. Outra vantagem é a minimização dos erros ocorridos e o rastreamento dos procedimentos efetuados, pelo que cada profissional tem um código próprio através do qual realiza os seus procedimentos.

No meu caso e à semelhança dos restantes estagiários, o código utilizado foi o de "Estagiário", que permitia apenas o acesso a algumas funcionalidades do Sifarma 2000®,

direcionadas para o atendimento e para a pesquisa de informação sobre os medicamentos (informação científica, localização, histórico de compra e venda, etc.). Não obstante, familiarizei-me com outras ferramentas, tendo feito a receção de encomendas, por exemplo, sob supervisão dos restantes profissionais.

6. Encomendas e aprovisionamento

6.1. Aquisição de Medicamentos e outros Produtos de Saúde (MPS)

O processo de aquisição de MPS inicia-se muito antes do pedido em si, sendo necessário definir antecipadamente o que se pretende adquirir. É preciso ter em conta não só o histórico de vendas, a população alvo e a oferta existente, mas também o fator qualidade e as próprias condições comerciais apresentadas. Após a aquisição, a farmácia torna-se responsável pelo produto, tendo o dever de garantir o seu correto armazenamento, sob condições de conservação adequadas e o respetivo controlo de qualidade até ao momento da dispensa. Todos os MPS possuem uma ficha de produto, onde está estabelecido o número mínimo e máximo de unidades que devem existir em *stock*, de forma a satisfazer a procura. Consoante o número de vendas, geralmente associado à sazonalidade do produto, estes valores são atualizados.

A aquisição de MPS pode ser feita a distribuidores, fornecedores ou por compra direta aos laboratórios produtores. As condições comerciais, como os descontos, os prazos de pagamento e de entrega, assim como a sustentabilidade económica, financeira e fiscal da compra e da farmácia são fatores preponderantes. Os principais fornecedores da FA são a Cooprofar, a OCP Portugal e a *Alliance Healthcare*, precisamente por ofereceram o melhor serviço e as condições mais vantajosas, tendo em conta a realidade da FA.

As encomendas são feitas diariamente, em três alturas diferentes do dia, de modo a haver a reposição dos MPS vendidos durante o dia. O Sifarma 2000® gera automaticamente um pedido, com base nos valores mínimos e máximos de *stock* estabelecidos para cada produto e tendo em conta o *stock* existente, porém o profissional responsável faz uma seleção mais cuidada e, após validação, submete o pedido. Podem também ser feitas encomendas espontâneas, que permitem, de alguma forma, dar resposta às necessidades do utente na hora e colmatar a falta do produto na farmácia. Existem ainda encomendas específicas que são realizadas com uma periocidade definida, como os medicamentos pedidos diretamente aos laboratórios ou os produtos de nutrição. Existe um quarto tipo de encomenda através de um sistema designado de “via verde”, que permite o acesso a medicamentos críticos, sem alternativa terapêutica e que possuem disponibilidade reduzida (medicamentos rateados) [5], contornando assim as quebras de mercado.

Estas tarefas fizeram parte do meu quotidiano desde cedo, inicialmente aquando do atendimento telefónico e numa fase posterior, durante o atendimento presencial. Permitiram também uma melhor compreensão do circuito do medicamento e da gestão de stock.

6.2. Receção de encomendas

Depois de realizada a encomenda, a etapa seguinte no circuito do medicamento é a receção da mesma. Na FA as encomendas são entregues diretamente no armazém principal, sem perturbação do espaço de atendimento ao público.

As encomendas vêm identificadas com o nome da farmácia, um código de barras e um código numérico, o que facilita a devolução em caso de extravio. No caso dos medicamentos que exigem condições de conservação a temperaturas mais baixas, o acondicionamento é feito em contentores térmicos, devidamente identificados. Todas encomendas são acompanhadas com uma fatura em duplicado ou com a guia de remessa em que estão contemplados o nome do fornecedor e do destinatário, os produtos e as respetivas quantidades encomendadas e enviadas, bem como o Código Nacional de Produto (CNP), o Imposto de Valor Acrescentado (IVA), o Preço de Venda à Farmácia (PVF) e o Preço de Venda ao Público (PVP).

No caso dos estupefacientes e psicotrópicos e das benzodiazepinas, estando sujeitos a um controlo especial pelo Infarmed, requerem uma guia de requisição específica, que deve ser devidamente assinada pelo farmacêutico responsável. A farmácia fica com o original e o fornecedor com o duplicado, sendo arquivado em local próprio e devidamente identificado durante três anos.

Durante a minha passagem pela farmácia comunitária foram várias as vezes que rececionei encomendas. Durante este processo, que é realizado com o auxílio do Sifarma 2000® e permite a introdução dos produtos no stock da farmácia, é necessário conferir o número de unidades encomendadas com o número recebido, conferir o PVF, assim como o respetivo prazo de validade e, por fim, aplicar as margens de lucro definidas para cada grupo, tendo em conta a sua natureza (Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM), suplemento alimentar, produto de dermocosmética, etc.), estabelecendo-se assim o PVP. Por fim, confere-se o valor processado no sistema informático com o valor final apresentado na fatura, bem como o número de produtos introduzidos e corrige-se os eventuais erros. As faturas são assinadas, datadas e arquivadas num local próprio. Os produtos encomendados que não tenham sido enviados, podem ser transferidos através do Sifarma 2000® para outro fornecedor, para evitar a sua falta.

6.3. Armazenamento

Assim que as encomendas são rececionadas, procede-se ao seu armazenamento que, como já foi referido anteriormente, deve não só permitir o correto acondicionamento sob as condições de conservação adequadas, como otimizar o dia-a-dia na farmácia. Com exceção dos medicamentos que necessitam de ser conservados a baixas temperaturas (2º-8ºC), todos os outros são armazenados abaixo dos 25ºC, em locais com humidade inferior a 60% e com luminosidade e ventilação adequadas. O controlo destes parâmetros faz-se através de termo-higrómetros, que em caso de inconformidade, alertam para tal, de modo a serem corrigidas rapidamente as condições. Semanalmente, procede-se ao registo destes parâmetros e, caso haja alguma irregularidade, esta tem de ser devidamente justificada.

Na FA pode considerar-se que armazenamento está divido em 5 áreas principais (Anexo II): os suplementos alimentares e produtos naturais estão dispostos do lado direito, os produtos de higiene e dermocosmética do lado esquerdo e os bucodentários atrás do balcão principal, juntamente com alguns MNSRM de caráter sazonal, de forma a captar a atenção do utente e promover a sua aquisição. Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), assim como os dispositivos médicos e produtos dietéticos para alimentação especial encontram-se fora do alcance e da vista dos utentes, no armazém principal. Por sua vez, os medicamentos homeopáticos encontram-se armazenados em local próprio, devidamente identificado.

Em termos de organização, os MSRM estão separados por forma farmacêutica (FF) e, no caso dos comprimidos e das cápsulas, ordenados por ordem alfabética, segundo a Designação Comum Internacional (DCI). As restantes FF estão ordenadas de acordo com o seu nome comercial. De modo a que os medicamentos que possuem um prazo de validade mais curto sejam os primeiros a ser dispensados, estão dispostos segundo o método de armazenagem FEFO (*First-Expire, First-Out)* ou, no caso daqueles que não possuem prazo de validade, FIFO (*First-In, First-Out)*, de modo a que os primeiros a ser adquiridos sejam os primeiros a ser dispensados. Estes são exemplos de Boas Práticas que devem ser cumpridas por todas as farmácias.

O armazenamento dos MPS foi a primeira tarefa que desempenhei na FA, provavelmente, à semelhança de todos os meus colegas. Apesar da monotonia que está naturalmente inerente a este trabalho, é uma excelente forma de conhecermos o sistema de organização da farmácia e de nos familiarizarmos com os nomes comerciais, assim como com as diferentes combinações de cada substância ativa. Aquando o atendimento, conhecer as diversas apresentações, nomeadamente a imagem de marca de cada laboratório e as dosagens existentes, é uma grande mais-valia. Para além de minimizar o erro na dispensa de medicamentos (dosagem errada, embalagem com número de comprimidos errado, etc.), o conhecimento aprofundado do armazenamento dos MPS torna-nos mais eficientes e permite reduzir o tempo gasto com tarefas meramente práticas e investi-lo no atendimento ao utente.

6.4. Gestão de *stocks*

A gestão de *stocks* é crucial para o bom funcionamento de qualquer farmácia. Uma das principais funções das farmácias é a dispensa de MPS, mediante aconselhamento farmacêutico, a qualquer utente, independentemente da patologia. Paralelamente, a viabilidade e a sustentabilidade financeira devem estar asseguradas. Assim, a gestão de *stocks*, deve ter em conta estes fatores e acompanhar as mudanças sociais, culturais, económicas, políticas e da esfera da saúde pública, garantindo não só a existência do produto, mas na quantidade certa para suprir as necessidades da população e serem prestados os devidos cuidados de saúde. Este processo é realizado por intermédio do Sifarma 2000®, porém é importante verificar regularmente os *stocks* físicos, de modo a corrigir erros e evitarem-se quebras.

Tendo em conta a legislação em vigor, devem existir, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, FF e dosagem, entre os cinco que possuem preço mais baixo de cada grupo homogéneo [6].

Ao longo do meu estágio participei na gestão de stocks, tendo o cuidado de corrigir ou comunicar quando o stock físico não correspondia ao virtual.

6.5. Controlo de prazos de validade e devoluções

O controlo do prazo de validade é feito aquando a receção da encomenda e mensalmente, através de uma listagem emitida pelo Sifarma 2000® que contém todos os MPS cujo prazo de validade termina nos 3 meses seguintes. Durante este processo, confirma-se simultaneamente se os *stocks físicos correspondem aos virtuais* e anota-se a data de validade mais curta do produto que permanece na farmácia. Desta forma, garante-se que nenhum produto fora do prazo ou cuja validade não abrange o período de utilização, é vendido.

Depois de separados, os MPS são devolvidos ao fornecedor, juntamente com uma nota de devolução, saindo automaticamente do *stock* da farmácia. É emitida uma nota de crédito e faz-se o ajuste de valores na encomenda seguinte. Este processo também se aplica em casos em que a integridade física do produto tenha sido comprometida. Se a devolução não for aceite, os MPS são rejeitados num contentor ValorMed®, sendo posteriormente recolhidos e tratados.

7. Cedência de medicamentos e aconselhamento farmacêutico

A cedência de medicamentos é uma das funções primordiais do farmacêutico, em que após avaliação do utente e da situação diante de si, com base no conhecimento técnico e científico que possui, o farmacêutico faz a dispensa do medicamento, cedendo toda a

informação necessária para o uso correto, racional e seguro do mesmo. Para que toda a informação inerente ao medicamento e à toma sejam apreendidas pelo utente, é importante construir uma relação de confiança e utilizar uma linguagem objetiva e apropriada. A integração do utente no ato de dispensa e a sua responsabilização também devem ser prática, de modo a promover a adesão terapêutica e, consequentemente, o sucesso da mesma.

7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

De acordo com o artigo 114º do Decreto-Lei nº. 176/2006, de 30 de Agosto, os medicamentos sujeitos a receita médica são: aqueles que direta ou indiretamente podem constituir um risco para a saúde do doente quando utilizados sem vigilância médica, mesmo que utilizados para o fim a que se destinam; os que quando utilizados em quantidades consideráveis para fins diferentes do que era suposto, podem também constituir um perigo para a saúde do doente; os que contêm substâncias ou preparações à base das mesmas, cuja atividade ou reações adversas exigem um conhecimento mais aprofundado; aqueles cuja via de administração seja parentérica [7]. Estes medicamentos só podem ser dispensados mediante apresentação de uma receita médica, conforme o estabelecido pela lei.

Os MSRM podem exigir diferentes tipos de receita médica: renovável, especial ou restrita. O primeiro caso é para os medicamentos que se destinam a doenças ou tratamentos prolongados e podem ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica, tendo em conta a segurança da sua utilização. O segundo para medicamentos que contenham substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicos e que possam criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais. O tipo abrange medicamentos de uso exclusivo em ambiente hospitalar, para o tratamento de patologias diagnosticadas neste contexto ou para doentes em tratamento ambulatório que requerem vigilância durante a terapêutica [7].

7.1.1. Receita médica

A receita médica deve incluir obrigatoriamente a substância ativa segundo a DCI, a respetiva dosagem e apresentação, assim como a FF, o número de embalagens prescritas e o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), se aplicável [6].

A prescrição de medicamentos deve ser feita por via eletrónica, podendo, em casos excecionais, ser feita por via manual. Nestes consideram-se a falência do sistema informático, a inadaptação do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente

pela respetiva Ordem e desde que fundamentada, a prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas mensais [6].

Existem casos em que o medicamento prescrito não pode ser substituído, carecendo de justificação pelo médico prescritor consoante a) a substância ativa possui margem ou índice terapêutico estreito; b) existência de reação adversa anterior que tenha sido reportada ao Infarmed; c) o tratamento tenha duração superior a 28 dias [6].

7.1.1.1. Receita eletrónica desmaterializada ou Receita sem Papel

Neste tipo de receita a prescrição é acessível e interpretável eletronicamente, sendo registada no sistema central de prescrições [6]. Foi implementada com o objetivo de centralizar a informação e aumentar a segurança do processo de prescrição e dispensa, otimizando-os.

Cada linha de prescrição contém até ao máximo de 2 embalagens por medicamentos em tratamentos de curta ou média duração, com validade de 60 dias seguidos após a data de emissão, ou 6 embalagens no caso de medicamentos destinados a tratamento de longa duração, sendo a validade, neste último caso, de 6 meses [6]. Se o medicamento se apresentar na forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens ou 12, consoante a duração do tratamento [6].

Através do número da receita, código de acesso e código de direito de opção, o farmacêutico consegue aceder à mesma através do sistema informático, surgindo automaticamente os medicamentos prescritos. Algumas vantagens da Receita sem Papel são a possibilidade de prescrição de diferentes tipologias de medicamentos em simultâneo, como medicamentos comparticipados e não comparticipados, assim como a dispensa de apenas parte dos produtos prescritos, sem que os restantes fiquem indisponíveis [8].

A grande maioria das receitas que dispensei ao longo do meu estágio eram desta natureza. Devo salientar a facilidade que apresentam, relativamente aos restantes tipos, quer pela comodidade, quer pela simplicidade do processo inerente. Para além disto, constituem ainda uma mais-valia em termos de segurança, pela diminuição dos erros associados à dispensa de medicamentos através de receitas manuais, nomeadamente na sua compreensão.

7.1.1.2. Receita eletrónica materializada

A receita eletrónica materializada tem a mesma finalidade da receita sem papel, mas é de uso excecional [6]. A prescrição é impressa, tendo de ser validade e registada na Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP).

Nesta receita podem ser prescritos até 4 medicamentos diferentes, num total de 4 embalagens por receita [6]. Contudo, no máximo, só podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento, com exceção daqueles que se apresentam sob a forma unitária, em que se pode prescrever até 4 embalagens ou 12, de acordo com a duração do tratamento [6].

Foram raríssimos os atendimentos ao público cuja prescrição era sob a forma de receita eletrónica materializada.

7.1.1.3. Receita manual

A receita manual apenas pode ser prescrita nos casos previstos do artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, anteriormente mencionados. Apesar de antigamente constituírem a realidade das farmácias, hoje em dia estão em desuso. O número de embalagens prescritas assemelha-se ao da receita eletrónica materializada, porém a sua validade é de apenas 30 dias seguidos após a data de emissão, não podendo ser utilizada no caso de receita renováveis [6].

Ao longo do meu estágio foram poucas as vezes em que me deparei com receitas manuais. Ainda assim, é necessário saber os procedimentos para dispensa de medicamentos através deste tipo de receita. Comparativamente com as receitas eletrónicas desmaterializadas, senti mais dificuldades no aviamento destas, maioritariamente pela difícil compreensão do que estava prescrito, mas também por requererem procedimentos adicionais e maior atenção.

7.1.2. Sistemas de comparticipação de MSRM

A comparticipação dos MSRM tem como principal objetivo o acesso equitativo ao medicamento, especialmente por pessoas com menor poder económico. Promove ainda a utilização de medicamentos genéricos e a diminuição dos custos do Sistema Nacional de Saúde (SNS).

Atualmente, o sistema de comparticipação prevê dois regimes, o regime geral e especial. No primeiro, o SNS paga parte do PVP do medicamento consoante os escalões A (90%), B (69%), C (37%) e D (15%), que dependem da classificação farmacoterapêutica [6]. Por exemplo, os antidiabéticos orais estão inseridos no escalão A, os antibióticos no B e os anti-inflamatórios no C. No regime especial, a comparticipação é efetuada em função dos beneficiários, das patologias/grupo especiais de utentes ou no caso de cidadãos estrangeiros refugiados ou com direito de asilo em Portugal [6]. No caso dos beneficiários, a comparticipação dos medicamentos incluídos no escalão A é aumentada em 5% (95%) e em 15% nos restantes escalões (B (84%), C (52%) D (30%)) [6]. No caso dos medicamentos cujo PVP é igual ou inferior ao 5º preço mais baixo do grupo homogéneo a que pertencem, a comparticipação é de 95% [6]. Neste grupo estão incluídos os pensionistas com

rendimentos inferiores ao Rendimento Mínimo Nacional, estando identificado pela letra “R” na prescrição médica. Em patologias ou grupos especiais de utentes, a comparticipação está dependente do despacho correspondente, que deve estar expressamente mencionado na receita [6].

Para além deste sistema de comparticipação do SNS, alguns utentes podem beneficiar de um regime de complementaridade, em que a comparticipação de medicamentos depende consoante a entidade associada, como é o caso de utentes que têm comparticipação do SNS e complementaridade por parte dos Serviços de Assistência Médico-Social (SAMS).

7.1.3. Validação da receita médica e dispensa

Os MSRM só podem ser dispensados após validação da receita médica pelo farmacêutico. Nesse sentido, existem vários parâmetros que devem ser verificados e que são obrigatórios para que a receita possa ser aceite: número da receita e local de prescrição atribuído pela BDNP, identificação do médico prescritor e respetiva assinatura, identificação do utente (nome e número de beneficiário do SNS) e regime de comparticipação, caso se aplique, através da letra “R” ou “O” (regime especial de comparticipação para pensionistas e regime especial identificado por menção ao respetivo diploma legal, respetivamente) [6].

É obrigação moral do farmacêutico prestar toda a informação necessária durante a dispensa de medicamentos, nomeadamente os cuidados específicos de administração e armazenamento, conferir o esquema posológico com o utente e fazer o enquadramento terapêutico, estando alerta para possíveis reações adversas ou interações.

O utente tem o direito de opção, podendo optar por medicamentos genéricos ou de referência, desde que cumpra a prescrição médica [6]. Quando a apresentação não está definida na receita, deve ser dispensada a embalagem comparticipada de menor dimensão disponível no mercado [6]. Se a receita apresentar a exceção A ou B, o farmacêutico não pode substituir o medicamento prescrito, tendo de dispensar exatamente o que consta na receita. No caso da exceção C, o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que o preço seja igual ou inferior [6].

7.2. Medicamentos sujeito a receita médica especial

Como anteriormente mencionado, os medicamentos que contêm substâncias ativas classificadas como psicotrópicos ou estupefacientes, consoante o estabelecido no Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro e no Decreto-Regulamentar n.º 61/94 de 12 de Outubro, requerem uma receita médica especial [6]. Por atuarem no Sistema Nervoso Central (SNC) e poderem desencadear tolerância e dependência física e psíquica ou provocar alterações

comportamentais, a sua utilização deve ser restrita, para que se evitem situações de abuso, de uso indevido ou tráfico [10].

A receita médica sendo especial, só pode apresentar medicamentos pertencentes a este grupo. Durante a dispensa é necessário o registo de elementos relativos ao doente ou ao seu representante (nome, data de nascimento, nº CC), a identificação da prescrição, a identificação da farmácia, o nome do medicamento e a quantidade dispensada, assim como a respetiva data [6]. A cópia/reprodução (quer em papel ou em suporte informático) da prescrição manual ou materializada tem de ser arquivada pela farmácia durante 3 anos, por ordem de aviamento e com os dados mencionados acima [6]. Até ao dia 8 do mês seguinte à dispensa, a farmácia tem de enviar a digitalização das receitas manuais ao Infarmed [6].

A receção e saída dos estupefacientes e psicotrópicos também é alvo de controlo através de listas mensais das entradas e saídas da farmácia. No final de cada mês, a guia de remessa que acompanha estes medicamentos deve ser enviada para o respetivo fornecedor, devidamente assinada e carimbada. No término do ano civil, o balanço das entrada e saídas destes medicamentos deve ser enviado ao Infarmed.

Durante o meu estágio na FA, surgiram algumas receitas desta natureza, pelo que tive oportunidade de, mediante orientação e supervisão, dispensar os medicamentos prescritos.

7.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM destinam-se ao tratamento de problemas de saúde ligeiros e sem gravidade [11]. Não exigem prescrição médica, nem a sua utilização carece de supervisão médica [11]. As principais vantagens dos MNSRM são a resolução rápida de problema de saúde sem gravidade, evitando deslocações aos hospitais e os custos associados [11]. Para o SNS, permitem a libertação de recursos, que podem ser utilizados para o tratamento de doentes mais graves [11].

Também designados por medicamentos “de venda livre”, podem ser adquiridos em farmácias de oficina ou em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares, com exceção dos medicamentos que beneficiam de comparticipação [12]. A sua dispensa só pode ser feita por farmacêuticos ou por técnicos de farmácia ou sob a sua supervisão [12].

Segundo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, automedicação é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que destinada ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Conforme também está estabelecido neste despacho, a automedicação deve estar limitada a situações clínicas bem definidas. Contudo estes medicamentos podem representar um risco para a saúde e ter consequências nefastas para o indivíduo. A banalização destes medicamentos, assim como a possibilidade de aquisição em postos de venda indiferenciados contribui para a sua utilização leviana e ainda constitui

um entrave à sustentabilidade das farmácias, principalmente pelo caráter livre no estabelecimento do PVP. Situações como a duplicação terapêutica e consequente excedência da dose recomendada ou a incompatibilidade da toma de certos medicamentos por patologias existentes, são situações para a quais o farmacêutico está alerta e que pode evitar. Assim, o aconselhamento farmacêutico neste âmbito é de extrema importância, tal como a promoção do uso racional destes medicamentos, de modo a que a automedicação seja feita dentro dos parâmetros em que está idealizada.

Existem ainda MNSRM de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), cuja dispensa está condicionada à avaliação do farmacêutico e ao cumprimento de protocolos de dispensa. São exemplos o ácido fusídico, a amorolfina, a hidrocortisona, o ibuprofeno de 400mg.

Neste sentido, e tendo em conta o mercado concorrencial, a FA prima pelo atendimento personalizado e por PVP competitivos, fomentando o uso racional destes medicamentos e potencializando o seu efeito benéfico.

Na FA tive oportunidade de participar ativamente na dispensa de MNSRM e de compreender o regime de preços livres que lhes é aplicado. A cedência deste tipo de medicamentos exige um conhecimento mais aprofundado das situações passíveis de automedicação, nomeadamente a sua sintomatologia. Também é necessário um maior conhecimento da história clínica do utente, em particular do seu perfil farmacoterapêutico, das suas comorbilidades e eventuais alergias ou intolerâncias. Este foi um dos maiores desafios ao longo do meu estágio, quer pela panóplia de situações que surgiram e pelas especificidades de cada uma, que impedem a generalização das mesmas e do tratamento, mas também pela vasta gama de MNSRM que existe. É ainda necessário o conhecimento de medidas não farmacológicas que se adequem à situação em questão ou, pelo contrário, saber quando encaminhar o utente para o atendimento médico.

7.4. Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como Fórmulas Magistrais, se preparados segundo uma receita médica destinada a um doente em particular ou Fórmulas Oficinais, quando preparados segundo as indicações de uma Farmacopeia ou de um Formulário [13,14]. Apesar de o médico ter de se certificar da segurança e eficácia do medicamento manipulado prescrito através de Fórmula Magistral e excluir a existência de interações prejudiciais para o doente ou que comprometam a eficácia do medicamento, o farmacêutico que prepara o manipulado partilha esta responsabilidade [13]. Para garantir a qualidade da preparação, devem ser seguidas as boas práticas estabelecidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.

O PVP destes medicamentos tem em consideração o valor dos honorários da preparação, o preço das matérias primas e dos materiais de embalagem [13]. Os

medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS estão listados no Despacho n.º 18694/2010, de 16 de Dezembro, porém tem de estar indicado na receita médica as substâncias ativas, a respetiva dosagem, os excipientes e a forma farmacêutico. A sua comparticipação é 30% do PVP.

A FA possui um laboratório devidamente equipado para a preparação de medicamentos manipulados. Durante o estágio tive oportunidade de assistir à preparação de diferentes manipulados, como por exemplo, a solução alcoólica saturada de ácido bórico e de auxiliar no preenchimento da Ficha de Preparação.

7.5. Medicamentos e produtos de uso veterinários

Os medicamentos de uso veterinário correspondem a todas as substâncias ou associação das mesmas, que possuem propriedades preventivas ou curativas de doenças ou dos seus sintomas em animais. Estão também incluídas aquelas administradas ao animal com o objetivo de estabelecer um diagnóstico ou que através de uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica restaurem, corrijam ou modifiquem funções fisiológicas [15].

A dispensa destes medicamentos ao longo do meu estágio na FA foi muito esporádica. A falta de formação nesta área é uma grave lacuna na nossa formação, que merece alguma atenção, uma vez que o utente espera o nosso conhecimento e aconselhamento nesta área. No entanto, a FA é aderente do serviço Espaço Animal da Globalvet®, que permite o esclarecimento de dúvidas com médicos veterinários e que, juntamente com a experiência dos outros farmacêuticos e técnicos de farmácia, permite, colmatar esta falha. Outra vantagem deste serviço é a maior variedade de medicamentos e produtos veterinários disponíveis que a farmácia possui, que a torna motivo de procura por quem possui animais de estimação e permite responder as necessidades mais específicas.

7.6. Medicamentos à base de plantas

Qualquer medicamento que tenha exclusivamente substâncias derivadas de plantas como princípio ativo, preparações à base de plantas ou uma associação das duas, é considerado um medicamento à base de plantas [16]. Estes medicamentos dividem-se em dois tipos: os que têm de cumprir todas as exigências relativas à demonstração da sua qualidade, segurança e eficácia e os que são considerados medicamentos tradicionais à base de plantas, que apesar de também terem de demonstrar o cumprimento das exigências relativas à qualidade e segurança, as suas indicações terapêuticas baseiam-se na longa tradição de utilização, tendo de estar mencionado no rótulo o seu caráter tradicional [16].

Na obtenção de medicamentos à base de plantas, pode utilizar-se plantas inteiras, cortadas ou fragmentos, mas também partes específicas da mesma. Através de processos

de extração, fermentação, entre outros, obtêm-se preparações em pó, tinturas, extratos ou óleos essenciais [16].

Tendo em conta, que cada vez mais a população procura o "natural", associado à ideia de maior benefício para o organismo e de uma vida mais saudável, a procura por medicamentos à base de plantas é maior, o que implica um conhecimento aprofundado desta matéria e a educação da população neste sentido. É importante explicar ao utente que apesar destes medicamentos serem feitos à base de plantas não são inócuos, que a sua utilização acarreta riscos e efeitos adversos, contraindicações e interações, quer com outros medicamentos, quer com suplementos alimentares e alimentos.

A FA aposta fortemente na Naturopatia e Fitoterapia, pelo que existem farmacêuticos com formação e com um grande conhecimento nestas áreas. Assim, ao longo da minha passagem pela FA, foi possível a transmissão de alguns conhecimentos sobre estas matérias.

7.7. Medicamentos homeopáticos

Os medicamentos homeopáticos são obtidos a partir de substâncias designadas "*stocks"* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, de uma farmacopeia utilizada modo oficial por um Estado-membro [17]. A Homeopatia baseia-se na utilização de doses infinitesimais de substâncias que mimetizem os sintomas das doenças que se pretende combater, obtidas por diluições sucessivas (dinamizações) que quanto mais elevadas, mais forte o seu potencial terapêutico.

Como fator de diferenciação, a FA apostou fortemente nesta área, sendo a única farmácia com um laboratório certificado pela APCER segundo a norma ISO 9001:2015, pelo que são inúmeras as pessoas que procuram a FA para a aquisição de medicamentos homeopáticos. Desde o primeiro dia, tive contato com a Homeopatia, pelo que fiquei bastante familiarizada com as substâncias utilizadas e com o processo de preparação destes medicamentos. Esta aprendizagem também se revelou muito útil no atendimento ao público.

7.8. Suplementos alimentares

De acordo com o Decreto-Lei n.º 158/2003, de 28 de Junho, os suplementos alimentares são "géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes". Neste sentido, não devem substituir uma dieta variada, servindo apenas como complemento a uma alimentação saudável e como um meio mais rápido no restabelecimento de parâmetros que se desviem dos valores basais. As principais

categorias em que se dividem são: 1) vitaminas e minerais, 2) plantas e extratos botânicos e 3) outras substâncias, como fibras e protobióticos, ácidos gordos essenciais e aminoácidos ou enzimas [18]. Considera-se ainda uma quarta categoria, designada de produtos fronteira: compostos que podem ser definidos como medicamentos e suplementos alimentares simultaneamente (glucosamina, melatonina, *Ginkgo biloba, Serenoa repens,* etc.) 18]. Ao contrário dos medicamentos, os suplementos não necessitam de ensaios de segurança, devendo esta ser assegurada pelos operadores económicos que os coloca no mercado, através do cumprimento das regras de Segurança Alimentar em vigor na União Europeia (UE) [18].

Juntamente com a Homeopatia e Naturopatia, esta área é muito procurada pela população na FA. Os suplementos mais dispensados destinam-se ao fortalecimento do sistema urinário e imunitário, ao restabelecimento da flora intestinal, ao combate da queda de cabelo e à regulação do ciclo de sono. Outros suplementos que auxiliam em situações específicas, como a menopausa, também são procurados. Devido à grande aposta nesta área, esta foi uma componente significativa no meu estágio. Contudo, devido à elevada oferta que existe, ainda haveria muito para ser explorado.

7.9. Produtos de dermocosmética e higiene

Os produtos cosméticos e de higiene corporal são todos aqueles que se destinam ao contato com as partes externa do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios órgãos genitais) ou com os dentes e mucosa bucal [19]. A sua finalidade é limpar, perfumar, modificar o aspeto, assim como proteger e conservar o bom estado ou corrigir os odores corporais [19].

Esta é uma área que suscita particularmente o meu interesse, não só por ter sido pouco explorada por mim ao longo do MICF, mas também pela sua multiplicidade e constante evolução. Na FA trabalha-se essencialmente com as marcas La Roche-Posay®, Uriage®, Avène® e ISDIN®, na vertente de produtos dermofarmacêuticos e com a SkinCeuticals®, Filorga e Caudalie®, na vertente de cosmética. Por ser uma área muito requisitada, procurei, desde o primeiro dia, adquirir conhecimentos que possibilitassem o aconselhamento adequado e fundamentado destes produtos. Realizei ainda uma formação neste setor, como será descrito no ponto 13.

7.10. Dispositivos médicos e artigos de ortopedia

Os dispositivos médicos destinam-se para fins comuns aos dos medicamentos: prevenir, diagnosticar ou tratar qualquer doença humana [20]. Porém diferenciam-se através do seu mecanismo, que não se reflete em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas [20]. Os dispositivos médicos incluem qualquer aparelho, instrumento,

software, material ou artigo utilizado de forma isolada ou combinada. Consoante os potenciais riscos associados à sua utilização, são classificados em 4 classes: I (baixo risco), como ligaduras e luvas, IIa (baixo médio risco), de que são exemplo as agulhas das seringas e as lancetas, IIb (alto médio risco), como por exemplo, os preservativos masculinos e as soluções para lentes de contato e III (alto risco), que incluem pensos com medicamentos ou dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios [20].

Na FA para além da venda de dispositivos médicos, existe uma secção destinada apenas à ortopedia, localizada no edifício anexo, com uma técnica especializada nesta área. Os artigos mais procurados são meias elásticas e de descanso, sobre os quais tive oportunidade de aprender um pouco mais, e sapatos ortopédicos. Esta é também uma área de grande relevo na FA, que permite conquistar nichos mais específicos da população.

7.11. Produtos de puericultura

Esta área que se destina essencialmente à população infantil, tem como objetivo responder a necessidades específicas e particulares caraterísticas desta fase, como por exemplo a alimentação e os cuidados de higiene. Alguns dos produtos existentes nesta secção são cremes hidratantes, biberões, chupetas, tesouras de unhas e leites. Encontram-se ainda brinquedos que fomentam o desenvolvimento e aprendizagem dos mais pequenos.

Na FA são vários os utentes que procuram artigos de puericultura. Esta área foi pouco explorada, quer pela separação física, quer porque, comparativamente com as restantes áreas, tem menor expressão. Ainda assim, pude adquirir alguns conhecimentos sobre a alimentação infantil.

7.12. Produtos dietéticos para alimentação especial

São vários os grupos populacionais que possuem necessidades nutricionais específicas, como os idosos, os doentes oncológicos ou os doentes acamados, pelo que existem produtos dietéticos desenvolvidos especificamente para eles e que, devido à sua constituição ou segundo o seu processo de fabrico, se distinguem dos alimentos de consumo normal [21].

Os produtos mais dispensados na FA são Fortimel Compact Protein® e o Fortimel Creme®, na categoria de produtos hipercalóricas e hiperproteicos, e o Cubitan®, específico para o tratamento de feridas crónica. Outros, como o Nutilis Powder®, são utilizados como espessantes alimentares em doentes com disfagia. Pacientes que cuja alimentação seja, parcial ou exclusivamente entérica, utilizam fórmulas normocalóricas ou hipercalóricas, como Nutrison 1.0® ou Nutrison Energy 1.5®. Ao longo do meu estágio, tive oportunidade de conhecer diferentes produtos e a sua composição, não só pelo o atendimento ao público,

mas maioritariamente pelo trabalho que desenvolvi na CarltonLife Júlio Dinis (descrito no ponto 12.3).

8. Laboratório de Medicamentos Manipulados

Antigamente, a manipulação constituía uma grande componente da atividade farmacêutica. A preparação de medicamentos manipulados, que tem em consideração o perfil patológico do doente, deve ser feita de forma segura e eficaz. Nesse sentido, a FA possui um laboratório para preparação destes medicamentos, segundo as Boas Práticas de Fabrico, dando resposta às limitações da indústria farmacêutica e suprindo as necessidades mais específicas dos doentes.

Durante o período de estágio na FA, tive oportunidade de assistir à preparação de medicamentos manipulados, como mencionada anteriormente no ponto 7.4. Para todas as preparações é elaborada a ficha de preparação, o rótulo e o cálculo do PVP, consoante a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho, tarefas em que participei e que permitiram a melhor compreensão da preparação e dispensa destes medicamentos.

9. Laboratório de Medicamentos Homeopáticos

Devido ao crescimento marcado desta área, são muitos os utentes que procuram a FA para obter medicamentos homeopáticos, pelo que a produção é praticamente diária. O laboratório está equipado com o todo o material e equipamento necessário para a preparação destes medicamentos, nomeadamente um impregnador, que permite a impregnação das substâncias nos grânulos e um dinamizador, através do qual são preparadas as diferentes dinamizações.

Durante o meu estágio, como já foi referido no ponto 7.7, participei ativamente na preparação de medicamentos homeopáticos, sempre sob supervisão. Sendo uma área sobre a qual o meu conhecimento era diminuto, tive oportunidade de aprender sobre esta matéria, desmistificando alguns conceitos que tinha e compreendo melhor em que bases assenta. Apesar de ainda haver tópicos que gostaria de ver melhor esclarecidos pela comunidade científica, esta experiência despertou a minha atenção para outros métodos terapêuticos, principalmente devido ao elevado número de pessoas que utiliza e pelo feedback positivo.

10. Contabilidade e Gestão

Sendo um estabelecimento comercial, a farmácia comunitária necessita obrigatoriamente de manter a sua viabilidade económica e financeira, de modo a ser um negócio sustentável e poder continuar ao serviço da comunidade. Esta dualidade é

importante e necessária. Desta forma, o farmacêutico comunitário deve ter algumas competências de gestão, para além da sua formação técnico-científica.

Uma boa gestão deve assentar em três pilares fundamentais: a gestão económica, a fiscal e a financeira. No quotidiano da farmácia, estas refletem-se nas vendas, nas compras, na gestão de *stocks,* no pagamento de impostos, etc..

Durante o meu estágio tive oportunidade de apreender algumas noções básicas de gestão, que me foram transmitidas pelo Diretor Técnico. Aprendi a estabelecer margens de lucro, a calcular descontos e pude compreender melhor os encargos sociais de uma farmácia. Esta experiência despertou-me para mais uma área que requer a versatilidade do farmacêutico.

11. Marketing

Estando inserida num mercado, o *marketing* é um meio essencial através do qual a farmácia se deve diferenciar e dar a conhecer à comunidade a oferta que possui e de que forma consegue responder às suas diferentes necessidades. Esta é uma forte aposta da FA, que através de uma imagem cuidada e pela atualização constante nas diferentes plataformas, tenta chegar a uma grande diversidade de utentes.

As estratégias de marketing refletem-se essencialmente na decoração das montras, que varia de forma sazonal e consoante os interesses da população, no painel LED disposto numa das montras e no ecrã LCD que publicitam informação sobre os serviços que a farmácia oferece. Adicionalmente, a FA está presente *online,* através de um *website*, uma página de *Facebook e Instagram,* em que é possível acompanhar as campanhas em vigor ou saber mais sobre a oferta da farmácia.

Durante o meu estágio participei ativamente no Marketing da FA, tendo elaborado vários designs (Anexo IV) para as diferentes plataformas referidas.

12. Serviços prestados pela Farmácia Aliança

Com o objetivo de aumentar o raio de ação e de dar resposta a necessidades específicas que têm surgido na população, as farmácias de hoje em dia são muito mais do que simplesmente estabelecimentos de dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos.

A FA reconhece esta necessidade e, por isso, disponibiliza serviços como a distribuição domiciliária de medicamentos, prestação de primeiros socorros por uma equipa de enfermagem e administração de injetáveis. Para além destes, faz a recolha de medicamentos e ainda a determinação de parâmetros biológicos e bioquímicos, à semelhança das restantes farmácias. A FA possui ainda um gabinete de dermocosmética, presta consultas de nutrição e de podologia e oferece um aconselhamento personalizados

em Naturopatia, Homeopatia e Tricologia. Como já referido, dispõe também de um laboratório certificado e, consoante a época ou tendo em conta a comunidade em que está inserida, realiza campanhas de sensibilização e rastreios. É de salientar a prestação do serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) em duas residências seniores, a CliniCuidados® e a Carlton Life Júlio Dinis.

12.1. Recolha de medicamentos

Enquanto substâncias que despoletam reações fisiológicas nos organismos e pela toxicidade que lhe é inerente, os medicamentos não podem ser rejeitados no lixo comum, tendo de ser devidamente tratados. Desta consciencialização, surgiu a Valormed® em 1999, uma sociedade sem fins lucrativos, tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso [22]. A recolha de medicamentos e embalagens, permite a separação dos resíduos urbanos, reciclagem do papel, vidro e compósitas e incineração dos restantes resíduos com valorização energética [22]. Como resultado da consciencialização da comunidade para esta temática, as taxas de recolhas têm aumentado, contribuindo para a preservação e conservação do ambiente.

Na FA, existe um contentor da Valormed®, onde são colocados os medicamentos fora de uso. Ao longo do meu estágio procurei sensibilizar e alertar para a necessidade de separação de resíduos e proteção do meio ambiente, nomeadamente durante a formação realizada na Escola EB 2,3 Augusto Gil, sobre a “Resistência aos Antibióticos”, tendo focado a existência dos contentores da Valormed® nas farmácias e sobre a importância desta medida.

12.2. Determinação de parâmetros biológicos e bioquímicos

Com o intuito de permitir ao doente acompanhar mais de perto a sua patologia e poder ter um maior controlo sobre esta, fomentando, por outro lado, a adesão terapêutica, é possível a avaliação de parâmetros biológicos e bioquímicos na FA.

Os testes rápidos que mais se realizam são a determinação da glicémia, colesterol e triglicerídeos. É também possível avaliar o perfil lipídico, o ácido úrico, a hemoglobina glicada, o tempo de coagulação sanguínea e o PSA (*Prostate Specific Antigen).* A medição da tensão arterial é igualmente muito requisitada, asim como a determinação do peso.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de realizar frequentemente estas determinações. Para além de possibilitarem a aplicação prática de conhecimentos adquiridos durante a minha formação, foram um momento de maior proximidade com o utente, em que se propicia a intervenção farmacêutica, nomeadamente na adesão à terapêutica, na adoção de hábitos de vida saudáveis e na prevenção de doenças.

12.3. Serviços farmacêuticos prestados na Carlton Life Júlio Dinis

A Carlton Life Júlio Dinis é uma residência sénior, que oferece respostas especializadas para a compensação do envelhecimento natural, na prestação de cuidados em doenças incuráveis e degenerativas, na convalescença e na reabilitação [23].

A prestação do serviço de PIM pela FA é um reflexo da versatilidade do farmacêutico, enquanto profissional de saúde e o exemplo de uma área que exige a sua ação e na qual este pode ser uma mais-valia. Para além do fornecimento da medicação e de outros produtos farmacêuticos, o farmacêutico é ainda responsável pela distribuição diária em dose individual unitária da medicação e pela gestão da unidade, o que implica a gestão do espaço físico, o controlo de prazos de validade e de *stocks*, a verificação das condições de armazenamento, entre outras tarefas.

O meu contato com os serviços farmacêuticos prestados na Carlton Life Júlio Dinis foi extenso. No início acompanhei esporadicamente o farmacêutico responsável, porém durante o mês de Outubro assumi, durante uma semana, a sua posição. Para que estivesse apta a fazê-lo foi necessária uma preparação regular e diária ao longo de um mês. Foi um grande desafio e uma enorme responsabilidade ficar encarregue dos serviços farmacêuticos durante uma semana enquanto farmacêutica estagiária. A PIM propriamente dita é feita com recurso a um sistema de reembalagem e reetiquetagem, que para além de aumentar a segurança no processo de distribuição (o medicamento sai das mãos do farmacêutico para as do utente), diminui o potencial erro associado (doses incorretas, toma de medicamentos não prescritos, troca da via de administração), havendo dupla verificação pelo farmacêutico e pelo enfermeiro. Ao longo da semana, faz-se de forma rotativa distribuição da medicação por piso para o período de 7 dias. Apesar de a PIM consumir grande parte do tempo e ser o trabalho que mais reflete a ação do farmacêutico, este inicia-se muito antes, na farmácia, com a separação e faturação dos MPS por utente e ainda com a verificação das alterações terapêuticas. Na unidade farmacêutica existente na residência, é necessário proceder à distribuição dos MPS solicitados, proceder às alterações terapêuticas, realizar a PIM, atender aos pedidos dos utentes e, no final do dia, distribuir a medicação e outros produtos que tenham sido solicitados no entretanto. Apesar da exigência desta posição, a aprendizagem ao longo deste tempo foi inestimável. Ainda assim, gostaria de salientar que o farmacêutico deveria ter um papel mais interventivo na conciliação terapêutica. Apesar de isto ser feito para duplicações e, por vezes, para alterações da via ou da frequência, ainda não se estende às interações, às doses inadequadas, aos problemas de adesão ou à farmacovigilância. Seria, igualmente, importante a intervenção farmacêutica na correção de algumas práticas de manipulação de medicamentos.

13. Formação contínua

A atividade farmacêutica requer a constante atualização técnica, científica, ética e legal do farmacêutico. Só através do conhecimento atualizado e fundamentado, aliado da experiência, é possível providenciar o aconselhamento mais adequado.

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de compreender a importância da participação em ações de formação. Enquanto farmacêutica estagiária, a formação é uma excelente forma de colmatar lacunas no nosso percurso académico e adquirir de conhecimentos sobre um grupo específico de medicamentos ou produtos, o que se traduz numa maior segurança durante o atendimento e aconselhamento. Participei em três ações de formação, duas externas e uma interna. A primeira foi realizada pela PharmaNord®, tendo sido dedicada aos principais suplementos alimentares desenvolvidos por este laboratório e a segunda foi da responsabilidade da ISDIN®, tendo abordado as linhas voltadas para a pele atópica, queda capilar e saúde bucodentária. A terceira formação, foi realizada pela Arkopharma na FA, tendo-se focado nos Arkobiotics®, suplementos alimentares naturais que visam ao restabelecimento da flora intestinal e vaginal e ao reforço imunitário. Para além desta componente, ao longo do meu estágio pude ainda complementar a minha formação, com a realização de algumas tarefas relacionadas com a gestão da farmácia ou com o laboratório homeopático e pequenos trabalhos para divulgação no website da FA, como exemplificado no Anexo V.

14. Aconselhamento farmacêutico

Ao longo do meu estágio na FA foram várias as oportunidades que tive em proceder ao aconselhamento farmacêutico. A título de exemplo, destaco uma:

Uma mulher desloca-se à farmácia com queixas de dores abdominais. Refere dor na parte superior do abdómen. Após ter sido questionada sobre a duração deste sintoma e a existência de outros, refere que não apresenta vómitos nem náuseas, mas que há cerca de três dias que faz mais de três dejeções líquidas. Sendo imperativo cessar os episódios de diarreia, antes do tratamento da dor abdominal, foi aconselhado o *Imodium Rapid*®. Foi cedida a informação sobre a toma deste MNSRM, nomeadamente que a primeira toma deveria ser de dois comprimidos e que posteriormente, deveria ser reduzido apenas para um comprimido após cada dejeção diarreica, até ao máximo de oito comprimidos por dia. Relativamente ao tratamento não farmacológico, foi aconselhada a utilização de uma botija de água quente na parte superior do abdómen, de forma a diminuir a dor, e o aumento da ingestão de líquidos, para compensar a perda de eletrólitos. Foi também referido que alimentos derivados de leite, bebidas como o café e substâncias picantes ou que pudessem irritar a mucosa gástrica, deveriam ser evitados.

PARTE II – INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

1. Resistência aos Antibióticos

1.1. Introdução

A eficácia dos antibióticos está hoje fortemente ameaçada, devido à rápida capacidade que as bactérias desenvolveram em opor-se à sua ação [24-30]. A resistência aos antibióticos, apesar de ser um fenómeno de evolução natural, atualmente constitui um grave problema de saúde pública, devido ao uso incorreto e excessivo destes medicamentos, bem como à falta de desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica [24], quer seja pela falta de incentivos económicos, ou pela regulamentação rigorosa [31-35].

Estima-se que, caso as medidas implementadas não sejam mais efetivas do que até agora, cerca de 610 000 pessoas morrerão na Europa e 10 milhões em todo o mundo em 2050 (Anexo VI) [44].

Décadas depois do uso de antibióticos nos primeiros indivíduos, as infeções bacterianas representam novamente uma ameaça para o ser humano [36].

1.2. A História dos Antibióticos

Apesar de na Antiguidade Egípcia, Grega e Chinesa já se utilizarem agentes antimicrobianos [28], a Era Moderna dos antibióticos só teve início em 1928, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming [28,35]. Desde então, os antibióticos salvaram inúmeras vidas e revolucionaram a Medicina [26,29]. Nos anos 40, nomeadamente durante a II Guerra Mundial, a penicilina foi amplamente utilizada no tratamento de infeções bacterianas [28], porém rapidamente surgiram resistências [36], tendo sido posteriormente descobertos os antibióticos beta-lactâmicos, que colmataram este problema [28,26]. Na década de 60, surgiram os primeiros casos de *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina (MRSA) quer no Reino Unido, quer nos Estados Unidos da América (EUA) [28,29]. Foi então descoberta a vancomicina, tendo sido utilizada no tratamento de infeções resistentes à meticilina, provocadas por *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa. Por sua vez, no final da década de 70 e início dos anos 80, foram reportados os primeiros casos de resistência a este fármaco, nomeadamente em *Staphylococcus* coagulase negativa [28,29]. A indústria farmacêutica tentou solucionar este problema, tendo introduzido uma série de novos antibióticos, porém, nos últimos anos, o desenvolvimento destes fármacos estagnou (Anexo VII) [24,36].

1.3. O valor inestimável dos antibióticos

Para além de terem salvo inúmeras vidas, os antibióticos permitiram enormes avanços na Medicina [26]: preveniram e trataram infeções em pacientes oncológicos, em doentes crónicos e noutros doentes imunossuprimidos; possibilitaram a realização de cirurgias, desde as mais simples até às mais complexas, como transplantes de órgãos e cirurgias cardíacas [24,26,27,29,37]; aumentaram ainda a esperança média de vida [44] e em países em desenvolvimento, diminuíram a morbilidade e a mortalidade associadas à pobreza [37].

1.4. Causas da resistência aos antibióticos

A resistência desenvolvida pelas bactérias é um fenómeno inato, surgindo como uma resposta de adaptação e de seleção natural. Este processo pode ocorrer por herança genética, por modificação do genoma através de mutação ou por sistemas de transferência genética horizontal, através de plasmídeos, que permitem a troca de genes entre diferentes espécies bacterianas [24,32].

Contudo, o ser humano tem agravado e acelerado este processo natural, através do uso excessivo e errado destes antimicrobianos [38]. Paralelamente, tem havido um declínio no desenvolvimento de novos antibióticos, que poderiam, à semelhança do que aconteceu no passado, dar resposta à problemática da resistência a estes fármacos [24,36].

1.4.1. Uso excessivo de antibióticos

O uso excessivo de antibióticos favorece a seleção de estirpes resistentes [24,32], transformando as populações bacterianas sensíveis em populações resistentes [24]. Sabe-se inclusive que existe uma relação direta entre o consumo de antibióticos e o desenvolvimento de resistências em determinadas estirpes bacterianas [34].

Pelo facto de muitos países carecerem ainda de legislação rigorosa sobre esta matéria, os antibióticos são facilmente vendidos sem prescrição médica [34,39] sendo vistos como medicamentos de fácil acesso e de custo relativamente baixo, o que precipita o seu uso excessivo [39]. Por sua vez, nos países em que existe regulamentação e maior controlo, é possível a compra destes medicamentos *online* [39].

1.4.2. Prescrição incorreta

A prescrição incorreta destes medicamentos também contribui para a resistência bacteriana [29]. Está descrito na literatura que em quase metade dos casos, o diagnóstico,

a terapêutica instituída e a duração do tratamento são incorretos [29,40]. Para além de não tratar a infeção em causa, o uso do antibiótico errado expõe o paciente aos potenciais efeitos adversos desta terapêutica [34] e pode resultar no desenvolvimento de resistências [24] pela eliminação das estirpes suscetíveis e seleção das resistentes.

Também o uso de antibióticos em concentrações subterapêuticas ou subinibitórias promove alterações genéticas: por um lado altera a expressão de genes, podendo aumentar a virulência, por outro, favorece a transferência horizontal de genes e a mutagénese, que em conjunto potenciam o desenvolvimento da própria resistência e facilitam a sua transmissão [31]. Este fenómeno já foi observado em microrganismos como a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Bacteroides fragilis* [31].

1.4.3. Uso extensivo na agricultura e pecuária

Tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento, os antibióticos são amplamente utilizados na pecuária como fatores de crescimento e na prevenção de infeções [29,34,41]. Estima-se que nos EUA cerca de 80% dos antibióticos vendidos sejam utilizados em animais [36,41,42].

Neste setor a utilização dos antibióticos em concentrações subterapêuticas ou subinibitórias é muito comum, contribuindo em larga escala para o desenvolvimento de resistências [38].

Sabe-se que a carne contaminada pode constituir um veículo de transmissão de bactérias resistentes [18], pelo que as boas práticas de higiene na manipulação e preparação dos alimentos é crucial [38].

Para além do risco inerente ao desenvolvimento de resistências por carne contaminada, o uso de antibióticos também afeta o meio ambiente [6,18], devido à excreção destes fármacos através da urina e das fezes pelos animais, disseminando-se nos solos e na água [6,18]. Os antibióticos utilizados como pesticidas na agricultura representam o mesmo perigo e, em conjunto, estes fatores contribuem para o desequilíbrio da flora microbiana, favorecendo os organismos resistentes [25].

Apesar de não ser bem explícito qual o impacto dos produtos antibacterianos de higiene e limpeza nesta problemática [42], o uso recorrente destes produtos pode impedir o normal desenvolvimento das defesas imunitárias, tanto em adultos como em crianças [25,39], permitindo a instalação de infeções que normalmente não constituiriam perigo [39].

1.4.4. Desenvolvimento de novos antibióticos

O desenvolvimento de novos antibióticos, uma estratégia outrora eficaz e que deu resposta à problemática da resistência aos antibióticos, hoje em dia encontra-se em declínio devido a obstáculos económicos e legislativos (anexo VII) [41].

Esta área de investigação tornou-se pouco apelativa para a indústria farmacêutica, que prefere dedicar-se à investigação de novos fármacos para o tratamento de doenças crónicas [25-27,35,41]. Para além disto, os antibióticos introduzidos recentemente no mercado são apenas prescritos em casos mais graves e como último recurso, na tentativa de evitar o aparecimento de resistências, sendo dada preferência aos antibióticos existentes, com eficácia equiparada [25,26].

O aparecimento de resistências aos novos antibióticos é um fenómeno inevitável, pelo que para a indústria farmacêutica este investimento é imprevisível e de elevado risco [3]. Por outro lado, a existência de medicamentos genéricos para a grande maioria dos antibióticos, aumenta a disponibilidade e facilita o acesso estes medicamentos a um custo mais baixo, desvalorizando-os aos olhos do utente [27], o que constitui um entrave no estabelecimento do preço de venda em novos antibióticos [27].

O pouco interesse que existe por parte da indústria farmacêutica, reside essencialmente no desenvolvimento de fármacos contra estirpes MRSA e não contra bactérias gram-negativo [26]. Isto pode ser explicado pela maior representatividade das infeções por MRSA a nível mundial e pelo facto do mercado de antibióticos para bactérias gram-negativo ser mais pequeno e, por conseguinte, mais imprevisível, devido à maior facilidade com que podem surgir resistências [26].

A aprovação regulamentar é também um entrave no desenvolvimento de novos medicamentos [26,35]. Entre 1983 e 2007, houve uma redução marcada na aprovação de novos antibióticos [26], devido a razões burocráticas, disparidade nos requisitos para ensaios clínicos entre diferentes países, licenciamentos, etc. [35]. Para além disto, as mudanças implementadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) nas últimas décadas, tornaram os ensaios clínicos procedimento complexos e morosos [4]. Estes devem agora demonstrar a não-inferioridade dos novos antibióticos relativamente aos existentes, já não sendo considerado eticamente aceite o estudo comparativo com o placebo [27]. Isto requer uma maior amostra e, invariavelmente, acarreta mais custos [27,35]. Neste sentido, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sugeriu um novo modelo para a aprovação de novos antibióticos através de ensaios clínicos que abranjam menos pessoas, que sejam mais rápidos e tenham menos custos associados [41]. Os novos antibióticos teriam indicações restritas, focando-se somente nos pacientes de maior risco e que pudessem beneficiar da sua ação [41], à semelhança do que acontece para os medicamentos órfãos [26,35].

1.5. Infeções resistentes aos antibióticos

A infeções resistentes aos antibióticos são uma realidade em todo o mundo [25]. Em 2013, o *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) declarou que tínhamos alcançado a era pós-antibiótica, na qual as infeções que antes eram facilmente tratáveis, passariam a

ser mortais e, em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou esta situação como extremamente grave e séria [39].

Entre as bactérias gram-positivo, *S. aureus* e Enterococos são as que representam maior ameaça a nível mundial [29,37]. Nos EUA, as infeções por MRSA são responsáveis por mais mortes por ano do que o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), a Doença de Parkinson, o enfisema e a morte por homicídio combinados [25,42]. Também os Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE) e outros agentes patogénicos estão a desenvolver resistência a muitos dos antibióticos utilizados [25].

Contudo, as bactérias gram-negativo constituem a maior preocupação, pois o desenvolvimento de resistência à maioria dos antibióticos disponíveis, está a desencadear situações semelhantes às da era pré-antibiótica [25,29,37]. No meio hospitalar, as bactérias gram-negativo multirresistentes (*Multidrug- resistant* – MDR) mais comuns são *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* [28,37], enquanto que na comunidade, a prevalência é maior para bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado, como *Escherichia coli* e a *Neisseria gonorrhoeae* [37].

De acordo com o estudo mais recente do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (Novembro de 2018), calcula-se que 33 100 pessoas morrem por ano na Europa, devido a infeções causadas por bactérias resistentes. De um total de quase 62 000 casos, estima-se que cerca de 63,5% das infeções estão associadas a serviços de saúde e que das 33 mil mortes, 72,4% ocorram neste contexto [47]. Pela primeira vez, foram determinados os anos de vida ajudados por incapacidade (DALYs), tendo-se verificado que cerca de 875 000 anos de vida "saudáveis" foram perdidos [47]. Os danos causados por estas infeções são equiparáveis aos danos combinados da gripe, tuberculose, VIH/sida, tendo vindo a agravar-se desde 2007 [47]. Os bebés de idade inferior a 1 ano e pessoas com mais de 65 anos são os grupos mais afetados [47].

Dos países europeus, Grécia e Itália são os que lideram a lista que avalia o impacto das infeções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos, relativamente à mortalidade e incapacidade provocada nos doentes (Anexo VIII) [47]. Todavia, Portugal surge em quarto lugar, com 24 021 infeções e 1 158 mortes, não se distinguindo pela positiva (Anexo VIII) [24]. Também neste estudo as infeções por *Klebsiella* resistente a carbapenemos destacam-se. Entre 2007 e 2015, o número de mortes associadas a esta bactérias aumentou 6 vezes na Europa [47]. Também a *E. coli* a resistente às cefalosporinas de 3ª geração e a *E. coli* resistente a carbapenemos são motivos de preocupação, tendo quadruplicado o número de mortes ocorridas no mesmo período. O estudo demonstra ainda que 39% do peso das infeções resistentes aos antibióticos, está relacionado com fármacos de última linha o que limita gravemente as opções de tratamento e alarma as autoridades de saúde [47].

1.5.1. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA)

Cinco décadas após terem sido identificadas [31], as infeções por MRSA disseminaram-se por todo o planeta, principalmente em países da Europa, do continente Americano e em algumas regiões do Pacífico-Asiático [37]. Entre as infeções resistentes aos antibióticos, as provocadas por MRSA são as mais frequentes, podendo ser bastante graves [29].

Os microrganismos MRSA são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos da família das penicilinas [28], porém alguns glicopéptidos (como a vancomicina e a teicoplanina), a linezolida, a daptomicina e até alguns beta-lactâmicos mais recentes, como a ceftarolina e o ceftobiprole, ainda possuem ação sobre estes microrganismos [37]. Apesar de a resistência surgir essencialmente por mutação, estão descritos casos de transferência genética horizontal de resistência à linezolida e glicopéptidos, o que é particularmente preocupante [37].

Felizmente, a incidência de Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) tem diminuído, principalmente devido à implementação de medidas rigorosas nos hospitais [37], como é o caso de Portugal [44,46], o que corrobora a importância do controlo da infeção e da sua transmissão através de mudança de hábitos errados [37]. Ainda assim, é necessário vigiar atentamente as infeções por MRSA na comunidade, uma vez que estas têm aumentado rapidamente e parecem seguir os padrões normais de evolução [29].

1.5.2. Enterococos resistentes à vancomicina (VRE)

Os VRE são um dos principais desafios terapêuticos [28], apesar de a sua prevalência ser menor a nível mundial, quando comparada com as infeções por MRSA, com exceção da Europa e dos EUA [37]. Estes microrganismos são responsáveis por uma grande variedade de doenças, nomeadamente por IACS (bacteriemia, infeções urinárias e do local cirúrgico) [28,29], sendo o principal agente responsável o *Enterococcus faecium* e, em menor extensão, o *Enterococcus faecalis* [37]. Os antibióticos mais utilizados são a linezolida e a associação quinupristina/daldoprostina, pelo que existem poucas opções terapêuticas, sendo urgente o desenvolvimento de novos fármacos como a oritavancina [37].

1.5.3. *Streptococcus pneumoniae* resistente

Esta bactéria é responsável por pneumonias de origem bacteriana, meningites, bacteriemia, otites, sinusites, podendo ser mesmo mortal em alguns casos [29,42]. As infeções por *S. pneumoniae* resistente resultam em quase 1,2 milhões de infeções e cerca de 700 000 mortes por ano, ocorrendo maioritariamente em adultos com mais de 50 anos [29]. O desenvolvimento de resistência tem-se verificado para fármacos da família das

penicilinas e eritromicinas, como a amoxicilina e a azitromicina [29]. Apesar de um terço das infeções severas por *S. pneumoniae* serem resistentes a um ou mais antibióticos [29], a taxa de infeção por este microrganismo tem diminuído devido à introdução da nova vacina pneumocócica (Pn13) que confere imunidade contra a maioria das estirpes resistentes e ainda impede a transmissão genética horizontal entre as estirpes de *S. pneumoniae* [29].

1.5.4. Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espetro alargado (ESBL) e Resistentes a Carbapenemos (CRE)

As ESBL são bactérias resistentes a antibióticos da classe das penicilinas e das cefalosporinas [29,42], sendo que algumas exibem resistência a quase todos os fármacos destas classes [29]. Provocam cerca de 26 000 IACS e 1 700 mortes por ano [28].

As CRE tornaram-se resistentes a "todos ou quase todos" os antibióticos existentes, inclusive aos carbapenemos, que são geralmente a última opção terapêutica reservada para microrganismos multirresistentes [28,29,42]. Isto deve-se, não só à síntese de enzimas como as beta-lactamases de espetro alargado, que degradam a maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, como à síntese carbapenemases que são inativam os carbapenemos, sendo a *Klebsiella pneumoniae* um exemplo deste tipo de agentes patogénicos [44]. Por esta razão, as infeções provocadas por estes microrganismos, constituem um desafio terapêutico [44].

O isolamento de uma bactéria com este tipo de resistência numa unidade de saúde, deve impor medidas de isolamento e o rastreio das pessoas que estiveram em contato, de modo a impedir a sua transmissão. Paralelamente, deve ser reavaliado o uso de antibióticos, de modo a diminuir a pressão de seleção de resistências [44].

1.5.5. *Acinetobacter* MDR

A *Acinetobacter* são bactérias gram-negativo que provocam pneumonia e bacteriemia, estando particularmente associadas à ventilação mecânica [29]. Algumas estirpes tornaram-se resistentes a todos os antibióticos conhecidos, incluindo aos carbapenemos [29], assumindo ocasionalmente um perfil de panresistência [44]. A sua expansão acentuada nas últimas décadas tem sido motivo de preocupação, assim como a incidência, a taxa e a extensão de resistência [44].

1.6. A realidade em Portugal

Num inquérito realizado em 2012 a nível europeu, em que foram avaliadas as taxas de infeção adquirida no hospital, verificou-se que Portugal encontrava-se cerca 6,1% acima da média europeia e que a gravidade da infeção hospitalar observada era superior à

esperada (7,8% vs. 10,5%, respetivamente) [44]. Adicionalmente, enquanto na UE, apenas 35,8% dos doentes internados realizaram antibioterapia, nos hospitais portugueses esse número alcançava os 45,3% [21]. Em 2014, verificou-se também que o número de mortes associadas à infeção no internamento era consideravelmente superior à de vítimas de acidentes de aviação, uma das principais preocupações em Portugal [44].

Segundo a *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (EARS-Net), em 2012, entre 30 países, Portugal era o nono acima de média europeia, apresentando o maior consumo de antibióticos na comunidade. Contudo, em 2014, desceu para a 16ª posição, situando-se abaixo do consumo médio europeu (Anexo IX) [44]. Não obstante e como já foi referido anteriormente, segundo o estudo da EARS-Net de 2018, Portugal ocupa o 4º lugar numa lista que mede o impacto das infeções resistentes aos antibióticos em DALYs no ano de 2015 (Anexo VIII) [44], pelo que ainda há muito a ser feito.

Apesar de o consumo hospitalar resumir-se a uma pequena parte do total nacional, possui grande importância pelo facto de serem utilizados antibióticos de maior espetro para o tratamento de infeções resistentes. Isto promove a seleção das estirpes resistentes e, inevitavelmente, o desenvolvimento de novas resistências. A utilização de determinadas classes de antibióticos, principalmente as de largo espetro, pode ainda aumentar a resistência a outras classes, como é o caso das quinolonas e dos carbapenemos [44].

Em 2012, o consumo de quinolonas era mais significativo do que o consumo global de antibióticos, posicionando Portugal no 6º lugar da UE. Contudo, entre 2011 e 2016, o consumo de quinolonas por Dose Diária Definida (DDD – dose média diária de manutenção de um fármaco em adultos na sua indicação principal) por 1000 habitantes [45], tanto na comunidade como em contexto hospitalar, diminuiu significativamente (34% e 56,4%, respetivamente) [44].

Os carbapenemos são utilizados em último recurso no caso de infeções graves provocadas por bactérias multirresistentes [44]. Assim, é importante a sua utilização racional e criteriosa de forma a evitar a proliferação de estirpes resistentes, que passariam a sobreviver à ação da maior parte dos antibióticos [44]. Em 2011, a utilização desta classe em Portugal foi 3 vezes superior à média europeia, sendo o país em que mais eram utilizados. Desde então até 2016, houve uma redução em 13,3% por DDD [46].

Em 2013, a Direção Geral de Saúde (DGS) determinou a criação do Programa de Assistência à prescrição Antibiótica (PAPA), com vista a promover o uso racional dos antibióticos pelos médicos prescritores [44]. Com o objetivo de extinguir o uso inapropriado de antibióticos, foi também atribuído ao Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) de cada hospital, a responsabilidade de implementar e assegurar o funcionamento de um programa de revisão e validação das prescrições nas primeiras 96h de terapêutica, nomeadamente de carbapenemos e fluoroquinolonas nos hospitais e de fluoroquinolonas nos Agrupamentos de Centros de Saúde [44].

Em 2016, houve o alargamento da Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos, criada em 2013 pela DGS e o Instituto de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) [46]. Esta rede, que colabora com o EARS-Net, notificou 110 microrganismos alerta e problema, consoante com o perigo que representavam em termos epidemiológicos, microbiológicos e clínicos e de acordo com o seu perfil de resistência [46].

À semelhança do que se verifica a nível mundial, microrganismos como MRSA, Enterococos, *E. coli, Acinetobacter* e Klebsiella, também são os mais comuns em Portugal. Segundo o relatório de 2017 do PPCIRA, houve uma redução de 20% de infeções por MRSA entre 2011 e 2016, devido essencialmente ao alargamento do programa. A implementação da Norma 018/2014, assim como a Estratégia Multimodal de Promoção das Precauções Básicas de Controlo de Infeção (conjunto de regras de boas práticas na prestação de cuidados de saúde que deve ser adotadas pelos profissionais de saúde) e o PAPA, com redução das quinolonas e dos carbapenemos, também contribuíram para este decréscimo [46]. No entanto, o impacto das infeções provocadas por MRSA em Portugal no ano de 2015, é ainda sublinhado pelo estudo da EARS-Net de 2018, juntamente com as infeções causadas por bactérias resistentes a carbapenemos e à colistina (Anexo X) [47].

Quanto ao *Enterococcus faecalis* vancomicina resistente, houve uma redução, tendo-se também verificado para a *E. coli* resistente um perfil decrescente, ainda que o seu valor se situe nos 30,2%, superior à média europeia (21%) [46]. O mesmo se pode afirmar para o *Acinetobacter baumannii* MDR que, apesar de exibir um valor de 37,9% de resistência combinada a carbapenemos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, ainda se mantém acima da média europeia (31,7%) [46]. Por sua vez, em 2016, a *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos sofreu um acréscimo de 73% relativamente ao ano anterior, porém expectável, devido ao aumento da estirpe na Europa [46].

De acordo com a Norma da DGS n.º 031/2013 de 31 de Dezembro de 2013, atualizada em 18 de Dezembro de 2014, a administração profilática de um antibiótico deve iniciar-se e restringir-se ao período intra-operatório, salvo algumas exceções em que pode manter-se durante as primeiras 24h. O prolongamento inapropriado da antibioterapia no pós-operatório em doentes sem infeção aumenta não só o risco de infeção por bactérias multirresistentes, como a pressão seletiva no desenvolvimento de resistências [44].

1.7. Objetivos

A intervenção relacionada com o tema “Resistência aos Antibióticos” teve como principais objetivos:

- Educar a população mais jovem, nomeadamente, entre os 10 e 12 anos de idade, sobre conceitos simples, como “bactérias”, “vírus” e “antibióticos” e outros mais complexos, como “resistência aos antibióticos” e “mau uso do antibiótico”.

- Sensibilizar a mesma população para esta problemática, particularmente para o papel do ser humano no quotidiano, através de medidas concretas e facilmente aplicáveis.
- Responsabilizar a população alvo sobre as suas ações e incentivar a transmissão de informação para os amigos e para a família.

1.8. Métodos

Para que fosse possível o cumprimento dos objetivos propostos, foram realizadas formações a três turmas de 6º ano da Escola E.B. 2,3 Augusto Gil, nos dias 18 e 30 de Outubro, através de uma apresentação *Power Point* (Anexo XI), que esclareceu conceitos como "bactérias", "vírus", "antibióticos", "resistência aos antibióticos", explicou a responsabilização do ser humano nesta problemática, focando o mau uso dos antibióticos e o papel interventivo que cada um pode desempenhar. Foram ainda abordadas as principais consequências deste problema: a necessidade de tratamentos mais prolongados, mais caros e difíceis e o desenvolvimento de infeções impossíveis de tratar. Foi ainda mencionado o impacto da globalização nesta matéria e a importância de estender o uso responsável e racional destes fármacos aos animais domésticos.

No final, foi também proposto a realização de um quiz interativo, no sentido de fomentar a consolidação da informação aprendida, ao qual os alunos aderiram entusiasticamente.

1.9. Resultados e Discussão

A iniciativa foi muito bem aceite pela Escola E.B. 2,3 Augusto Gil e pelos alunos das turmas 6ºA, B e D, que desde o primeiro momento se mostraram curiosos e interessados. A adaptação da linguagem e dos termos técnicos, terá sido o maior desafio desta intervenção, porém verificou-se que a transmissão da informação foi bem conseguida através do quiz realizado no final da apresentação, em que praticamente todos os alunos responderam corretamente.

1.10. Conclusão

Apesar de não ser possível medir quantitativamente o impacto deste projeto, os objetivos propostos foram cumpridos e o *feedback* foi positivo. Esta iniciativa deverá produzir os seus frutos no futuro próximo.

2. Medicamentos Genéricos e Medicamentos de Referência

2.1. Introdução

Segundo o Decreto-Lei nº 176/2000, de 30 de Agosto, os medicamentos genéricos (MG) são "medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados".

De acordo com a OMS, os medicamentos representam cerca 20-30% da despesa total em saúde, um pouco mais em países de baixo e médio rendimento [48]. A subutilização dos MG é apontada como uma das principais causas para a ineficiência nos cuidados de saúde [48], sendo estimado, num estudo com 18 medicamentos em 17 países de médio rendimento, que os doentes poderiam poupar em 60% caso substituíssem os medicamentos originais por MG de custo inferior [49]. A OMS declarou ainda que o mito da menor eficácia dos MG é um dos principais motivos para a subutilização destes medicamentos [48].

Para além disto, verificou-se que as condições de acesso aos medicamentos não são iguais para todos os países. Num estudo realizado, constatou-se que existe uma grande discrepância nos preços de aquisição de MG, sendo, em média, 34-44% superior na Europa, Pacífico Ocidental e África (Anexo XII) [50].

2.2. Os Medicamentos Genéricos (MG) em Portugal

Em 2016, as despesas do SNS representaram cerca de 8,9% do Produto Interno Bruto (PIB) [51], porém o peso relativo da despesa corrente em saúde pública no PIB diminui, seguindo a tendência dos anteriores [52]. O encargo do SNS com medicamentos em ambulatório e hospitalar representou cerca 25,4% do orçamento do SNS em 2016, se bem que houve a introdução de substâncias inovadoras e, por isso, mais caras [51].

Em 2018, a quota de mercado dos MG ultrapassou, pela primeira vez, a meta dos 48%, subindo 1,2% em relação ao trimestre do ano passado [53]. Cerca de 2 em 3 dos medicamentos dispensados são genéricos, sendo de realçar o "contributo incontornável" dos profissionais de saúde e das farmácias, assim como o incentivo de 0,35€ por embalagem dispensada [53]. No entanto, comparativamente com outros países da UE, principalmente com a Alemanha e o Reino Unido, a quota de mercado dos MG em Portugal é ainda muito baixa (anexo) [54].

Em 2018, só a introdução do MG de rosuvastatina no mercado comparticipado do SNS, permitiu a redução da despesa em 1,3 milhões de euros para o SNS e de 1,4 milhões de euros para o utente durante o primeiro trimestre de 2018, face ao ano anterior [53]. Isto evidencia a importância dos MG na diminuição das despesas em saúde.

2.3. Fatores que influenciam a aquisição de Medicamentos Genéricos (MG) pela população portuguesa

A aquisição de MG está dependente de diversos fatores, sejam eles inerentes aos utentes, aos médicos, às farmácias ou à indústria.

Na tentativa de reduzir as despesas no setor da saúde e dado a representatividade dos medicamentos no orçamento de estado, foram implementadas várias medidas, como a prescrição por DCI, a racionalização das embalagens e o aperfeiçoamento do sistema de comparticipação, nomeadamente através da introdução do preço de referência [55]. Esta última medida permitiu o equilíbrio dos preços dos medicamentos comparticipados, através do estabelecimento de um preço de referência que se baseia no PVP do MG mais caro dentro do grupo homogéneo, sendo este o valor máximo de comparticipação [55]. Caso o utente opte por um medicamento de custo superior, tem de suportar a diferença de preço [55]. Atualmente, o cálculo do preço de referência foi alterado, sendo que ao invés de se utilizar o medicamento genérico com PVP mais alto, utiliza-se a média dos cinco medicamentos mais baratos existentes no mercado que integrem o grupo homogéneo [decreto de lei 106-A/2010]. Contudo, existem situações em que a substituição do medicamento prescrito não é possível: quando o medicamento possui uma margem terapêutica estreita, quando houve intolerância prévia ou quando tratamento tem duração estimada superior a 51 dias [6]. Também o estabelecimento do preço dos MG é alvo de regulamentação: após comparação com o medicamento de referência com igual dosagem e forma farmacêutica, o preço do MG é no mínimo 50% mais baixo, ou 25% caso o preço de venda ao armazenista em todas as apresentações seja igual ou inferior a 10€ [56].

No entanto e apesar dos esforços neste sentido, ainda existe uma grande relutância por parte de alguns utentes relativamente à aquisição de MG. Verificou-se que a perceção sobre estes medicamentos é muito variável: difere de acordo com a patologia em questão [57]; a existência de uma experiência prévia positiva com MG aumenta a recetividade dos utentes para a mudança para estes medicamentos no futuro [58]; mães e utentes com idade mais avançada parecem estar menos dispostos a substituir medicamentos de referência por genéricos [59], assim como pacientes com doenças crónicas [60]; preços mais baixos são geralmente associados a menor qualidade [61]. Em Portugal, particularmente, verifica-se que, quando as doenças são vistas como “mais sérias”, os utentes demonstram maior relutância em adquirir MG e que a idade e o nível de educação influenciam largamente o tipo de convicções do utente sobre estes medicamentos [62, 63].

De forma geral, os utentes portugueses não possuem conhecimento suficiente sobre os MG, preferindo confiar na opinião médica [53]. Em muitos casos, é dada preferência aos medicamentos mais caros, quer pela convicção de que constituem uma melhor opção ou

porque após comparticipação, em alguns casos, o seu valor final não difere assim tanto dos MG [53].

Segundo um estudo empírico sobre as perceções e atitudes dos pacientes e farmacêuticos em relação aos MG em Portugal, apesar de a maioria das pessoas inquiridas considerar-se esclarecida sobre os MG, os farmacêuticos inquiridos discordaram desta opinião, e, de facto, mais de metade dos utentes inquiridos demonstrou estar mal informado, sendo que mais de 30% respondeu erradamente às questões "Os medicamentos originais e genéricos apresentam a mesma dose?" e "Quando estou na farmácia com a minha prescrição, posso pedir a substituição por um MG?" [64]. Relativamente às razões para a subutilização dos MG, tanto os utentes como os farmacêuticos apontaram a falta de prescrição médica, a falta de confiança nos MG e a falta de educação nesta matéria (Anexo XIV) [64]. Pessoas com idade mais avançada (>65 anos) demonstraram-se menos recetivas à substituição de medicamentos originais por genéricos, corroborando o que está descrito na literatura [64]. Verificou-se que os principais fatores que levam à utilização dos MG são: possuir mais do que uma doença crónica, o debate com o médico sobre este tema, a recomendação médica e a perceção da poupança que estes medicamentos permitem [64]. Estes últimos três fatores foram também identificados como os que mais aumentavam a recetividade do utente à substituição dos medicamentos de referência por genéricos [64]. Apesar das campanhas instituídas pelo governo português, os meios que parecem ser mais eficazes e transmitir maior confiança são os médicos e farmacêuticos, ainda que a recomendação médica relativamente à substituição por MG seja mais valorizada do que a farmacêutica [64]. Assim, e tal como é realçado neste estudo, o papel dos médicos na adesão dos pacientes aos MG é fundamental e, por isso, as futuras políticas também devem passar por estes profissionais de saúde [64].

2.4. O estigma dos Medicamentos Genéricos (MG) e o impacto na sua utilização

A utilização dos medicamentos quer sejam genéricos ou de referência, bem como a adesão terapêutica, estão intimamente relacionadas com as convicções que o utente possui sobre o medicamento [65].

Pensa-se que o efeito placebo possua uma forte componente psicológica, sendo o resultado fisiológico provocado pela crença de que um medicamento, que na verdade é inerte, vai produzir efeitos positivos [66]. Existem muitos estudos sobre a importância do efeito placebo no efeito terapêutico dos fármacos, uma vez que a nossa mente consegue despoletar reações fisiológicas através da libertação de neurotransmissores e outras substâncias endógenas [66]. Por estas razões, este efeito é frequentemente testado em ensaios clínicos [66]. O efeito contrário também pode suceder, ou seja, o efeito o efeito

nocebo, em que um medicamento inócuo, quando aliado a fatores psicológicos, provoca reações negativas [66].

O estigma relativo eficácia e segurança dos MG, bem como a associação a reações negativas, diminui o efeito placebo e aumenta o efeito nocebo destes medicamentos [67]. Num estudo, a mudança terapêutica de um medicamento de referência para um MG, que na verdade eram ambos placebo, resultou num menor efeito ao nível da ansiedade e aumentou a pressão sanguínea, tendo havido mais pacientes reportar efeitos adversos [68]. Noutro estudo, em que foi aleatoriamente atribuída a designação de "medicamento de referência" e "MG" a comprimidos de ibuprofeno e de placebo, verificou-se que o efeito placebo foi menor para os comprimidos classificados como MG, tendo aumentado o efeito nocebo [69]. Isto levanta preocupações relativamente ao potencial dano que a atribuição do rótulo "Medicamento Genérico" pode implicar, quer seja na escolha destes medicamentos ou na adesão terapêutica. Apesar do contributo dos MG na poupança de custos ser inegável, o seu impacto na adesão terapêutica é controverso. Em alguns estudos há maior adesão e os efeitos são positivos [70], enquanto noutros ou não há qualquer influência ou a adesão diminui [71,72,73].

Num ensaio randomizado controlado de ocultação simples foi estudado o impacto que o rótulo "medicamento genérico" (vs. medicamento de referência) tem na utilização e na adesão terapêutica, assim como na eficácia sentida e possível recomendação a um amigo [65]. Os 101 pacientes foram medicados com Tramal® após uma cirurgia dentária e informados da duração do tratamento, que poderia ir até 7 dias, tendo sido fortemente desaconselhada a toma qualquer outro analgésico não prescrito [65]. Nenhum paciente sabia da manipulação do rótulo, mas o médico dentista sim [65]. Cerca de 54% dos pacientes que tomaram o medicamento rotulado como "genérico" descontinuaram a terapêutica, comparativamente com 33% que tomaram o medicamento "de marca" [65]. Para além disto, cerca de 26% dos participantes que tomaram o "genérico" consumiram outros analgésicos, apesar da restrição médica, vs. 0% que tomaram o medicamento "de marca" [65]. O rótulo de "genérico" foi também associado a maior dor pós-operatória (auto-reportada), independentemente de terem sido questionados sobre este tópico, assim como a uma menor eficácia e menor probabilidade de recomendação a um amigo [65]. Apesar destes resultados, quando interrogados, antes da cirurgia, quanto à eficácia de medicamentos de referência vs. MG, cerca de 93,1% responderam que possuíam a mesma eficácia [65]. Uma possível explicação dada pelos investigadores foi a diferença de preço entre o medicamento "genérico" e o "de marca", da qual os participantes tinham foram informados e que poderá ter sido associada, inconscientemente, a uma menor eficácia, uma situação já descrita na literatura [74,75].

Desta forma, é importante educar a população e debater os Medicamentos Genéricos, para que os utentes possam ver as suas dúvidas e preocupações esclarecidas

e seja possível desmistificar algumas ideias erradas. Talvez assim os MG sejam vistos como uma alternativa de qualidade, igualmente eficaz e segura e a sua subutilização deixe de constituir um problema, aumentando a eficiência dos cuidados de saúde.

2.5. Objetivos

A intervenção relacionada com o tema "Medicamentos genéricos e Medicamentos de Referência" teve como principais objetivos:

- Educar a população da Farmácia Aliança sobre os MG.
- Esclarecer as questões mais frequentemente colocadas e outras pertinentes subjacentes a este tema.
- Desmistificar algumas ideias erradas sobre os MG.
- Inferir o nível de informação da população da Farmácia Aliança e estudar alguns comportamentos relacionados com os MG e com os "de marca".

2.6. Métodos

De modo a cumprir os objetivos propostos, esta intervenção farmacêutica dividiu-se em três diferentes ações: elaboração de um panfleto informativo com o título "Medicamentos genéricos – Perguntas e Respostas" (Anexo XV); concretização de um vídeo de animação com caráter informativo, com cerca de 1 minuto (Anexo XVI); realização de um inquérito sobre a opinião e a utilização de medicamentos de referência e genéricos por parte da população da FA (Anexo XVII).

O folheto informativo reuniu uma série de questões sobre os MG, abordando as mais simples e outras mais complexas, como "O que é um medicamento genérico?" e "Porque é que os MG são mais baratos?". Esta brochura foi distribuída após a realização do inquérito, com o intuito de complementar esta intervenção e instruir a população, desmistificando ideias e esclarecendo dúvidas.

Uma vez que o papel da farmácia ultrapassa a simples venda de MPS, sendo também um local de intervenção e educação, o vídeo de animação centrou-se no conceito de MG e nas preocupações de muitos utentes, como a eficácia destes medicamentos comparativamente com os medicamentos de referência e a razão do seu custo mais baixo. Foi transmitido no ecrã principal da FA, constituindo um meio alternativo e contínuo de passagem de informação.

Por último, nos dias 30 e 31 de Outubro ocorreu um inquérito, com o objetivo de inferir alguns comportamento e opiniões da população da FA sobre este tema. As seguintes questões foram colocadas oralmente durante o atendimento a 64 indivíduos:

1. No ato de aviamento:
   a) opta sempre por medicamentos “de marca”.
   b) opta sempre por MG.
   c) opta por ambos.
2. Acha que os MG são tão eficazes como os medicamentos “de marca”?
3. Se respondeu negativamente à questão anterior, indique a razão.

2.7. Resultados e Discussão

Os resultados do inquérito realizado encontram-se no Anexo XVIII, bem como a respetiva discussão. A adesão foi de 100%, ou seja, todos os indivíduos que foram solicitados para participar, aceitaram. É de salientar que alguns utentes procuravam responder corretamente à questão n.º2, ao invés de exprimir a sua opinião e que outros afirmaram não possuir conhecimento suficiente para responder. Houve também quem sentisse dificuldade em justificar o porquê de achar que os MG possuem menor eficácia dos que os medicamentos de referência.

Tal como é referido no Anexo XVIII, apesar de os resultados não poderem ser generalizados para a população portuguesa, corroboram a falta de credibilidade na eficácia dos MG pela população e a importância na educação, evidenciando ainda a importância do diálogo e do *feedback* entre paciente e médico prescritor.

2.8. Conclusão

O balanço final é positivo, tendo sido atingidos os objetivos traçados. Esta intervenção contribuiu para a educação da população no universo FA, permitindo a reflexão dos utentes sobre este tema e promovendo o diálogo entre utentes e farmacêuticos. É importante salientar o ceticismo que algumas pessoas ainda apresentam, mesmo após debate e cedência de informação fidedigna. A opinião médica e de outros profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, é muito valorizada e, por essa razão, deve ter-se em atenção a informação que é transmitida e a sua veracidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio profissionalizante em Farmácia Comunitária constituiu o primeiro contato com esta área de atuação. A presente dissertação, tendo em conta o seu caráter monográfico, é um elemento de avaliação que reúne matérias teóricas intimamente ligadas à sociedade. Não obstante, reflete ainda uma experiência pessoal, uma transição, um fim e

um princípio. Algumas competências adquiridas serão essenciais para o desenvolvimento de um profissional de saúde interventivo e atento, ciente das suas responsabilidades com o utente e com a própria profissão. Outras, serão certamente aperfeiçoadas, para que independentemente do futuro traçado, seja um percurso venturoso.

Referências Bibliográficas

[1] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º53/2007, de 8 de Março. Diário da República n.º 48/2007, Série I de 2007-03-08.

[2] das Boas Práticas, G. D. R. (2009). Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*.

[3] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de Agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31

[4] Glintt Healthcare Solutions: Produtos Próprios. Acessível em: http://sites.glintt.com [acedido dia 5 de Novembro de 2018]

[5] Alliance Healthcare. "Com mais, chegamos ainda mais longe". 2017

[6] Infarmed, I. P. (2012). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.

[7] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30.

[8] Hospital do Espírito Santo de Évora. *Receita em papel.* Disponível em: http://www.hevora.min-saude.pt/ [acedido no dia 5 de Novembro de 2018].

[9] Infarmed, I. P. (2009). Saiba mais sobre Comparticipação de Medicamentos. Saiba mais sobre, (16).

[10] Infarmed, I. P. (2010). Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. Saiba mais sobre, (22).

[11] Apifarma. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica. Disponível em: www.apifarma.pt [acedido no dia 5 de Novembro de 2018].

[12] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 134/2005. Diário da República n.º 156/2005, Série I-A de 2005-08-16.

[13] Infarmed. *Medicamentos Manipulados.* Acessível em:

www.infarmed.pt [acedido no dia 5 de Novembro de 2018].

[14] Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Diário da República n.º 152/2004, Série I-B de 2004-06-02

[15] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29.

[16] Infarmed. Medicamentos à base de plantas. Acessível em: www.infarmed.pt [acedido no dia 6 de Novembro de 2018].

[17] Infarmed. *Medicamentos homeopáticos.* Acessível em: www.infarmed.pt [acedido no dia 6 de Novembro de 2018].

[18] Pombal, Rui. (2017). Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. *Boletim de Farmacovigilância.* 21(3) Vol.

[19] Infarmed. *Cosméticos.* Acessível em: www.infarmed.pt [acedido no dia 7 de Novembro de 2018].

[20] Infarmed. *Dispositivos médicos.* Acessível em: www.infarmed.pt [acedido no dia 7 de Novembro de 2018].

[21] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei nº 74/2010, de 21 de Junho. Diário da República n.º 118/2010, Série I de 2010-06-21

[22] ValorMed. *Quem somos.* Acessível em: http://www.valormed.pt [acedido dia 9 de Novembro de 2018].

[23] Carlton Life. *Oferecemos soluções únicas.* Acessível em: http://www.carltonlife.pt/ [acedido no dia 9 de Novembro de 2018].

[24] Instituo Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Resistência aos antimicrobianos. Acessível em: http://www2.insa.pt/ [acedido em 15 de Outubro de 2018]

[25] Golkar, Z., Bagasra, O., & Pace, D. G. (2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, *8*(02), 129-136.

[26] Gould, I. M., & Bal, A. M. (2013). New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence*, *4*(2), 185-191.

[27] Wright, G. D. (2014). Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Canadian journal of microbiology*, *60*(3), 147-154.

[28] Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K., & Grossart, H. P. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in microbiology*, *4*, 47.

[29] Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. April 2013.

[30] Shrestha, L. B. (2005, March). Life expectancy in the United States. Congressional Information Service, Library of Congress.

[31] Viswanathan, V. K. (2014). Off-label abuse of antibiotics by bacteria.

[32] Read, A. F., & Woods, R. J. (2014). Antibiotic resistance management. *Evolution, medicine, and public health*, *2014*(1), 147.

[33] Lushniak, B. D. (2014). Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health* Reports, 129(4), 544-316.

[34] Nature, E. (2013). The antibiotic alarm. Nature, 495(7440), 141.

[35] Piddock, L. J. (2012). The crisis of no new antibiotics—what is the way forward?. *The Lancet infectious diseases*, *12*(3), 249-253.

[36] Spellberg, B., & Gilbert, D. N. (2014). The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clinical infectious diseases*, *59*(suppl_2), S71-S75.

[37] Rossolini, G. M., Arena, F., Pecile, P., & Pollini, S. (2014). Update on the antibiotic resistance crisis. Current opinion in pharmacology, 18, 56-60.

[38] WHO. *Antibiotic resistance*. Acessível em: http://www.who.int [acedido em 15 de Outubro de 2018].

[39] Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. Frontiers in public health, 2, 145

[40] Luyt, C. E., Bréchot, N., Trouillet, J. L., & Chastre, J. (2014). Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Critical care, 18(5), 480.

[41] Bartlett, J. G., Gilbert, D. N., & Spellberg, B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. Clinical Infectious Diseases, 56(10), 1445-1450.

[42] Gross, M. (2013). Antibiotics in crisis.

[43] CDC. *Antibiotic Resistance Questions and Answers.* Acessível em: https://www.cdc.gov/ [acedido em 15 de Outubro de 2018].

[44] Fernandes, P. A., Silva, M. G., Cruz, A. P., Paiva, J. A., Nogueira, P. J., Farinha, C. S., & Alves, M. I. (2016). Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números, 2015. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números, 2015, 6-42.

[45] WHO. *Defined Daily Dose (DDD)*. Acessível em: http://www.who.int/ [acedido em 15 de Outubro de 2018].

[46] de Prevenção, P., & de Infeções, C. (2017). Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos 2017.

[47] Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., ... & Ouakrim, D. A. (2018). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*.

[48] World Health Organization. (2010). World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage. *World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage*.

[49] Cameron, A., & Laing, R. (2010). Cost savings of switching private sector consumption from originator brand medicines to generic equivalents. *World health report*.

[50] Cameron, A., Ewen, M., Ross-Degnan, D., Ball, D., & Laing, R. (2009). Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *The lancet, 373(9659), 240-249.*

[51] Infarmed. *Estatística do Medicamento 2016.* Disponível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 53 de Outubro de 2018].

[52] Instituto Nacional de Estatística. *Conta Satélite da Saúde, 2016.* Disponível em: https://www.ine.pt/ [acedido em 30 de Outubro de 2018].

[53] Infarmed. *Quota de genéricos atinge 48,2% em 2018*. Disponível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 30 de Outubro de 2018].

[54] OECD (2017), *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.

[55] Diário da República Eletrónico. *Decreto-Lei n.º 270/2002.* Disponível em: https://dre.pt [acedido em 30 de Outubro de 2018].

[56] Infarmed. *Atribuição de preços*. Disponível em: http://www.infarmed.pt/ [acedido em 30 de Outubro de 2018].

[57] Valles, J. A., Barreiro, M., Cereza, G., Ferro, J. J., Martínez, M. J., Escriba, J. M., ... & Generic Drug Study Group. (2003). A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice. *Health Policy*, *65*(3), 269-275.

[58] Kobayashi, E., Karigome, H., Sakurada, T., Satoh, N., & Ueda, S. (2011). Patients' attitudes towards generic drug substitution in Japan. *Health policy*, *99*(1), 60-65.

[59] Allenet, B., & Barry, H. (2003). Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1,000 French community pharmacists. *Pharmacy World and Science*, *25*(5), 197-202.

[60] Chong, C. P., March, G., Clark, A., Gilbert, A., Hassali, M. A., & Bahari, M. B. (2011). A nationwide study on generic medicines substitution practices of Australian community pharmacists and patient acceptance. *Health policy*, *99*(2), 139-148.

[61] Kjoenniksen, I., Lindbaek, M., & Granas, A. G. (2006). Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharmacy World and Science*, *28*(5), 284-289.

[62] Figueiras, M., Marcelino, D., Cortes, M., Horne, R., & Weinman, J. (2007). Common sense views about generic medicines vs. branded medicines: A pilot study about gender differences. *Aná Psicológica*, *3*, 427-37.

[63] Figueiras, M. J., Marcelino, D., & Cortes, M. A. (2008). People's views on the level of agreement of generic medicines for different illnesses. *Pharmacy world & science*, *30*(5), 590-594.

[64] Quintal, C., & Mendes, P. (2012). Underuse of generic medicines in Portugal: an empirical study on the perceptions and attitudes of patients and pharmacists. *Health policy*, *104*(1), 61-68.

[65] Goldszmidt, R. B., Buttendorf, A. R., Schuldt Filho, G., Souza, J. M., & Bianchini, M. A. (2018). The impact of generic labels on the consumption of and adherence to medication: a randomized controlled trial. *European journal of public health*.

[66] *placebo* in Artigos de apoio Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2018. Disponível em: https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/$placebo [acedido em 31 de Outubro de 2018]

[67] Faasse, K., Martin, L. R., Grey, A., Gamble, G., & Petrie, K. J. (2016). Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychology*, *35*(2), 187.

[68] Faasse, K., Cundy, T., Gamble, G., & Petrie, K. J. (2013). The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosomatic medicine*, *75*(1), 90-96.

[69] Faasse, K., Martin, L. R., Grey, A., Gamble, G., & Petrie, K. J. (2016). Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. *Health Psychology*, *35*(2), 187.

[70] Shrank, W. H., Hoang, T., Ettner, S. L., Glassman, P. A., Nair, K., DeLapp, D., ... & Asch, S. M. (2006). The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Archives of internal medicine*, *166*(3), 332-337.

[71] Olesen, C., Harbig, P., Barat, I., & Damsgaard, E. M. (2013). Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *22*(10), 1093-1098.

[72] Ringe, J. D., & Möller, G. (2009). Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatology international*, *30*(2), 213-221.

[73] Ström, O., & Landfeldt, E. (2012). The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*, *23*(8), 2201-2209.

[74] Tinnermann, A., Geuter, S., Sprenger, C., Finsterbusch, J., & Büchel, C. (2017). Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science*, *358*(6359), 105-108.

[75] Waber, R. L., Shiv, B., Carmon, Z., & Ariely, D. (2008). Commercial features of placebo and therapeutic. *Jama*, *299*(9), 1016-7.

[76] Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, *40*(4), 277.

Anexos

- Anexo I – Calendarização das atividades desenvolvidas durante o estágio na FA.
- Anexo II - Organização do espaço físico da FA (A).
- Anexo II - Organização do espaço físico da FA e da organização dos MPS (B).
- Anexo III – Constituição da equipa técnica da FA
- Anexo IV – Exemplos de alguns *designs* criados para o *Marketing* da FA.
- Anexo V – "Saúde Oral – Gengivite e Periodontite", trabalho de pesquisa para divulgação no Espaço de Saúde Lionesa.
- Anexo VI – Previsão da mortalidade anual por resistência aos antibióticos em 2050. Retirado de: Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015 [21].
- Anexo VII – Número de novos antibióticos aprovados em cada 4 anos, desde 1980 a 2014. Retirado de*: The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats* [76].
- Anexo VIII – Impacto das infeções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos em DALYs na União Europeia e no Espaço Económicos Europeu, em 2015. Retirado de *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis* [24].
- Anexo IX – Comparação entre o consumo de antibióticos em Portugal e na União Europeia (DDD/1000 habitantes/dia). Retirado de: Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015 [21].
- Anexo X – Impacto estimado, em DALYs por 100 000 pessoas, das infeções causadas pelas bactérias resistentes aos antibióticos de maior importância para a Saúde Pública na União Europeia e no Espaço Económicos Europeu, em 2015. Retirado de *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis* [24].
- Anexo XI – Apresentação *Power Point* intitulada "Resistência aos Antibióticos".
- Anexo XII – Relação do preço médio de aquisição de medicamentos genéricos no setor público entre as diferentes regiões da OMS. Retirado de: *World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage* [25].
- Anexo XIII – Quota de mercado dos Medicamentos Genéricos, no ano de 2015. Retirado de: *OECD (2017), Health at a Glance 2017: OECD Indicators* [54].
- Anexo XIV – Principais razões apontadas pelos pacientes pela subutilização de medicamentos genéricos em Portugal. [25].
- Anexo XV – Panfleto: "Medicamentos Genéricos – Perguntas e Respostas"

- Anexo XVII – Vídeo de animação realizado sobre os medicamentos genéricos.
- Anexo XVIII – Inquérito realizado à população da Farmácia Aliança sobre a utilização e perceção de medicamentos genéricos e medicamentos de referência.
- Anexo XIX – Intervenção Farmacêutica II: resultados e respetiva discussão do inquérito realizado sobre a utilização e opinião relativamente aos medicamentos genéricos.

Anexo I – Calendarização das atividades desenvolvidas durante o estágio na FA.

Atividades	Julho	Agosto	Setembro	Outubro
Armazenamento de MPS				
Controlo dos prazos de validade				
Receção de encomendas				
Determinação dos parâmetros fisiológicos				
Laboratório				
Atendimento				
Carlton Life				
Concretização das intervenções farmacêuticas				

Anexo II – A: Organização do espaço físico da FA.

A) Espaço Exterior





B) Espaço Interior





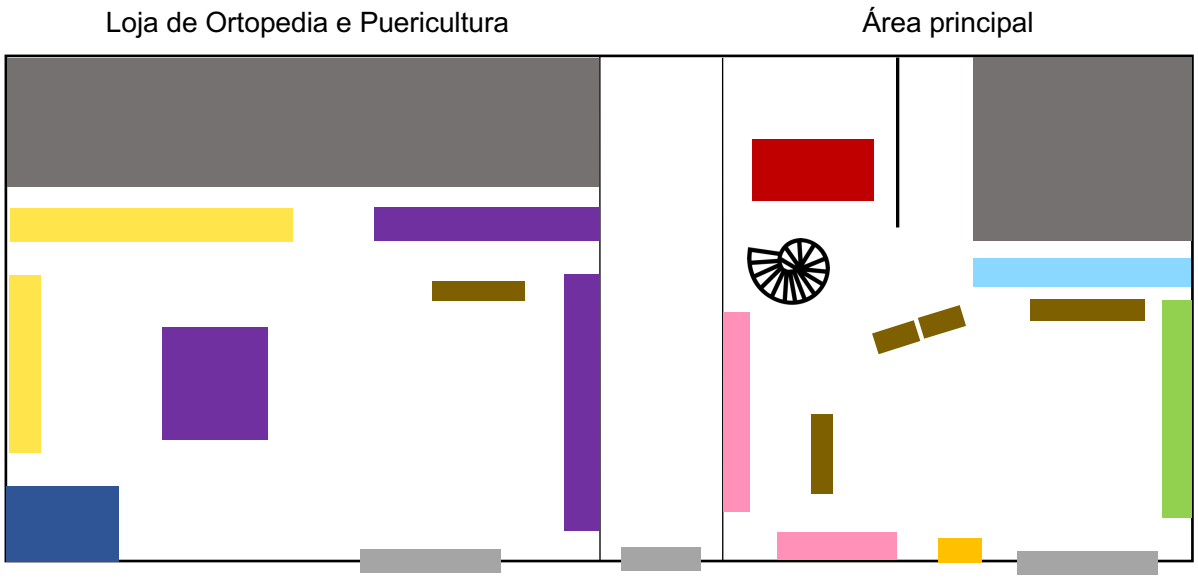
C) Loja de Ortopedia e Puericultura



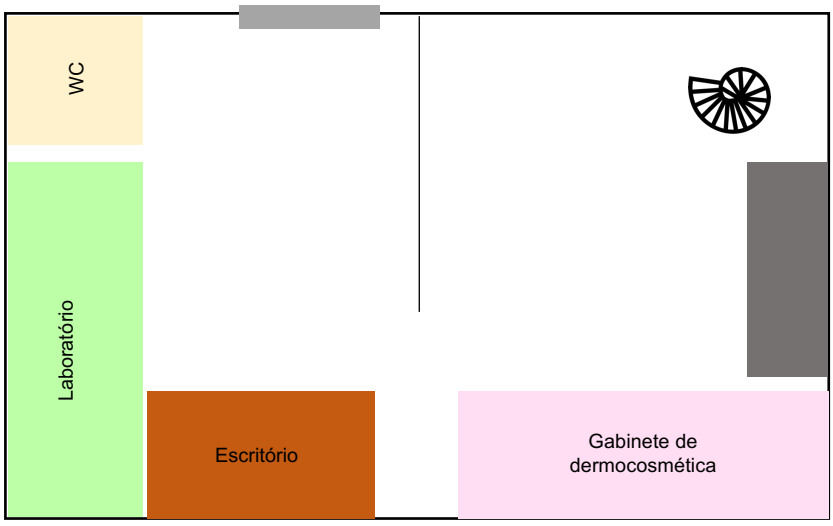


Anexo II – B: Organização do espaço físico da FA e da organização dos MPS.

Piso 1



Piso 2



Medicamentos veterinários
Dermocosmética
Produtos Naturais e Suplementos Alimentares
Higiene Oral
Determinação de parâmetros biológicos

Balcões de atendimento
Puericultura
Gabinete de Podologia
Ortopedia
Armazém

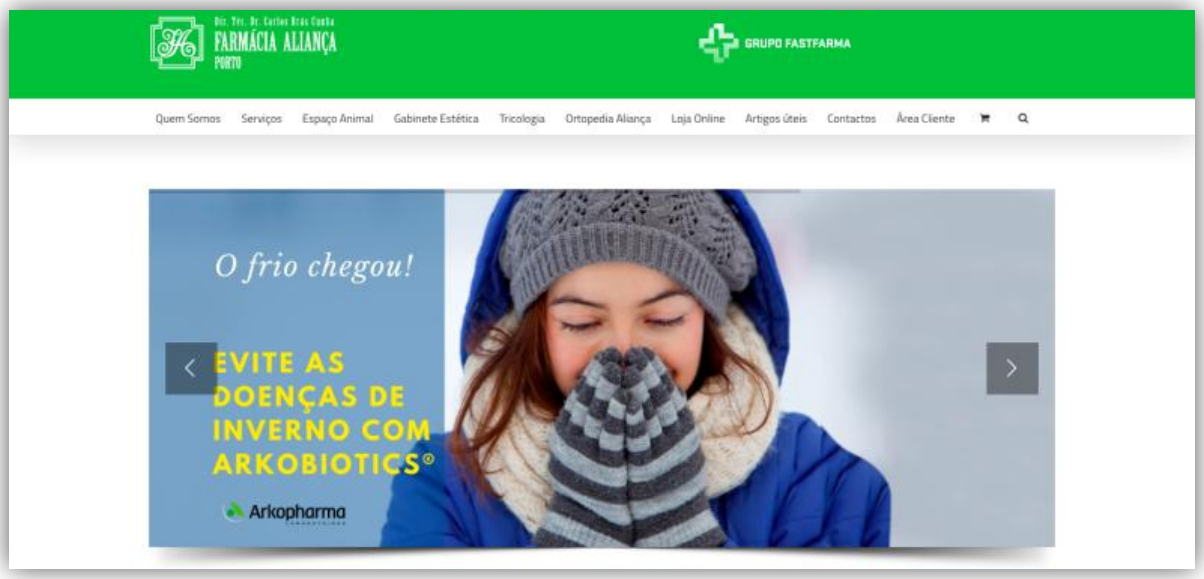
Anexo III – Constituição da equipa técnica da FA

Elemento da equipa	**Cargo Desempenhado**
Dr. Calos Brás Cunha	Diretor técnico e proprietário
Dra. Sónica Correia	Farmacêutica Adjunta
Dra. Susana Castro	Farmacêutica Adjunta
Dra. Susana Ferreira	Farmacêutica
Dra. Rita Rocha	Farmacêutica
Paula Martinho	Técnica de Farmácia
Marco Rodrigues	Técnico de Farmácia
Pedro Jorge	Técnico de Farmácia
Fátima Sousa	Técnica de Farmácia
Filipa Dias	Enfermeira

Anexo IV – Exemplos de alguns *designs* criados para o *Marketing* da FA.







Anexo V – "Saúde Oral – Gengivite e Periodontite", trabalho de pesquisa para divulgação no Espaço de Saúde Lionesa.

Saúde Oral – Gengivite e Periodontite

Gengivite e Periodontite

Doenças como a gengivite ou a periodontite resultam na maioria das vezes da acumulação de placa bacteriana. Esta película viscosa e incolor que se forma naturalmente na superfície dos dentes é constituída por bactérias e restos alimentares, que se acumulam ao longo da linha gengival. A ação das bactérias sobre os açúcares presentes nos alimentos e nas bebidas, resulta na formação de toxinas, nomeadamente ácidos, que atacam o esmalte dentário, provocando a sua deterioração e causando cáries. Adicionalmente, a mucosa gengival é afetada, ficando irritada e inflamada, o que contribui para o desenvolvimento de doenças como a gengivite e periodontite. Devido à inflamação que surge, formam-se substâncias que degradam o colagénio e as células que compõe o tecido gengival. Geralmente, o nosso organismo consegue controlar estas agressões, porém a existência de microrganismos na placa bacteriana compromete o equilíbrio da flora oral, desencadeando, ao longo do tempo, doenças na gengiva.

Sintomas

Os sintomas mais frequentes da gengivite são a gengiva vermelha, inchada e sensível, que pode sangrar durante a escovagem, assim como a retração do tecido gengival (que confere um aspeto mais alongado aos dentes), mau hálito ou um sabor desagradável na boca.

Fatores de risco

Existem alguns fatores que aumentam o risco de desenvolvimento destas doenças, como fumar/mascar tabaco, deficiência em vitamina C, ter uma idade mais avançada, doenças que diminuam as defesas imunitárias (VIH, cancro), fármacos como a fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões epiléticas) ou bloqueadores dos canais de cálcio (utilizados na angina de peito, na hipertensão arterial, etc.).

Prevenção

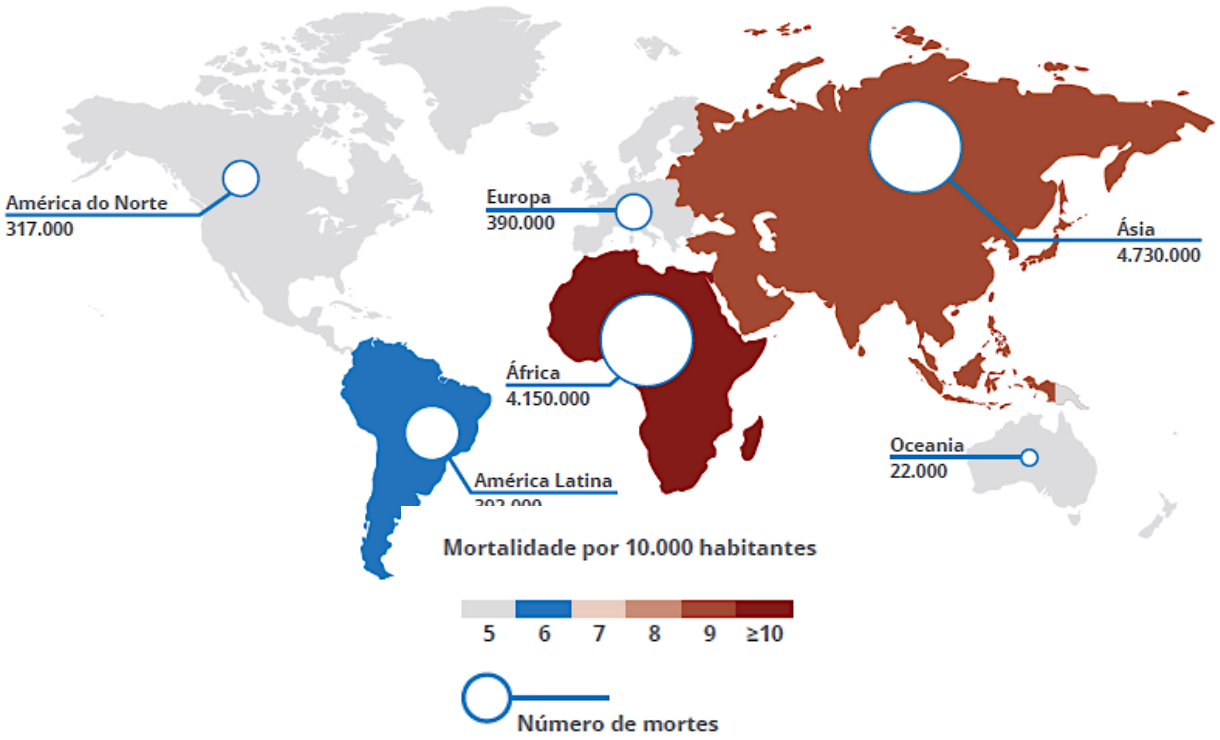
A prevenção de doenças gengivais passa por uma boa higiene oral. A remoção da placa bacteriana é o ponto-chave, pelo que a escovagem e o uso de fio dentário no dia-a-dia, são hábitos importantes. Existem escovas de dentes especialmente desenhadas para este fim. A utilização de géis ou colutórios de uso diário com substâncias como o triclosan, permite controlar o desenvolvimento de bactérias nocivas. Deve também visitar o seu dentista, pelo menos, uma vez por ano.

Tratamento

Caso a doença gengival já esteja instalada, é possível, numa fase inicial, reverter os danos, uma vez que o tecido conjuntivo ainda não foi atingido. Contudo, se não for tratada, a gengivite evolui para periodontite e, em casos mais grave, para a perda dentária. Produtos que contenham antimicrobianos como a cloro-hexidina devem ser utilizados durante o tratamento.

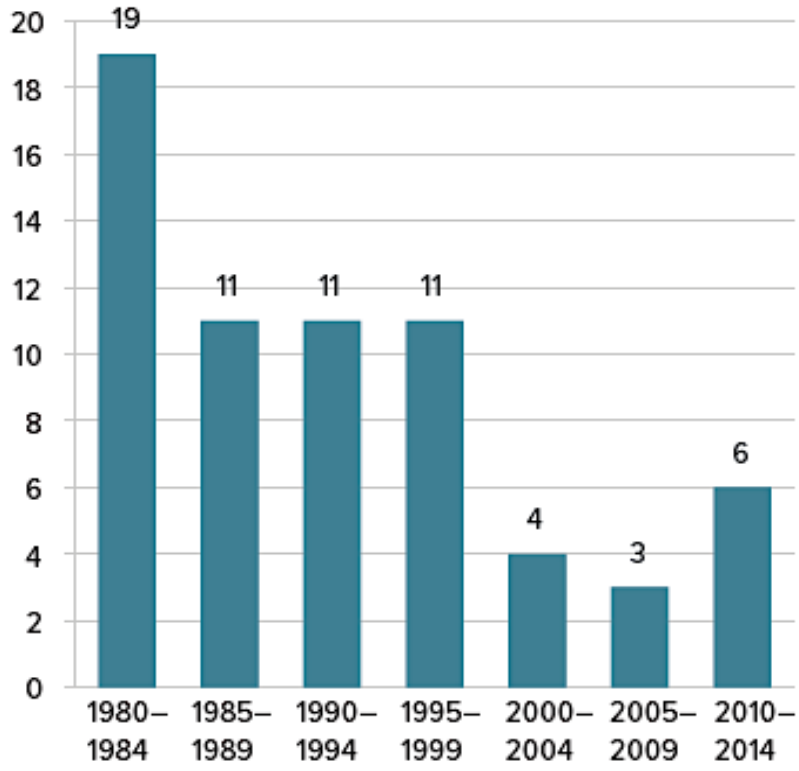
Sabe-se também que a deficiência de coenzima Q_{10} e a periodontite estão intimamente relacionadas. O efeito antioxidante da coenzima Q_{10} é protetor: diminui a degradação do colagénio, preservando a gengiva. Vários ensaios clínicos demonstram que a administração oral de coenzima Q10 diminui consideravelmente a inflamação periodontal, assim como os microrganismos presentes. Existem também evidências que a associação coenzima Q_{10} e vitamina E possui um efeito benéfico neste tecido, contribuindo para a sua integridade. A vitamina C é de igual forma essencial na formação do tecido periodontal. Assim, a saúde das suas gengivas beneficia com um bom suplemento de coenzima Q_{10}, vitamina C e E.

Anexo VI – Previsão da mortalidade anual por resistência aos antibióticos em 2050. Retirado de: Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015 [21].



Fonte: Adaptado de *Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations.* 2014

Anexo VII – Número de novos antibióticos aprovados em cada 4 anos, desde 1980 a 2014. Retirado de*: The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats* [76].



The number of new antibiotics developed and approved has decreased steadily over the past three decades (although four new drugs were approved in 2014), leaving fewer options to treat resistant bacteria.

Anexo VIII – Impacto das infeções causadas por bactérias resistentes aos antibióticos em DALYs na União Europeia e no Espaço Económicos Europeu, em 2015. Retirado de *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis* [24].

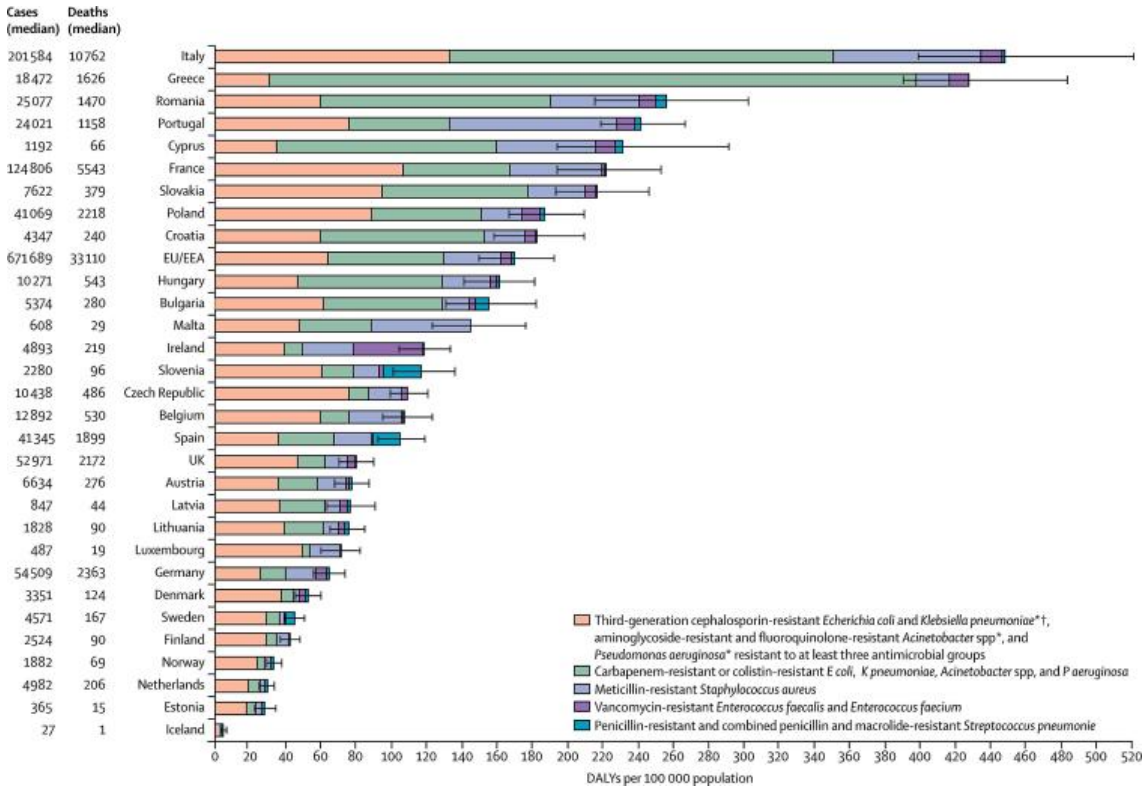
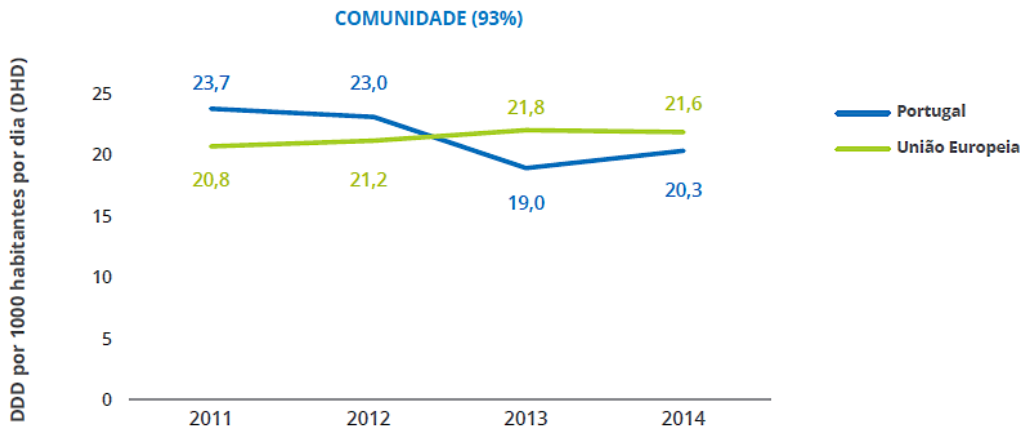


***Figure 3*: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015**
Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88·6%) and *K pneumoniae* (85·3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β-lactamase.[9]

Anexo IX – Comparação entre o consumo de antibióticos em Portugal e na União Europeia (DDD/1000 habitantes/dia). Retirado de: Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015 [21].



DDD: Dose Diária Definida
DHD: Dose Diária Definida por 1000 habitantes e por dia
Nota: Em 2013 existiu uma quebra de série devido à inclusão de subsistemas públicos (e consequente alargamento da base populacional), o que dificulta a análise da evolução e comparações ao nível internacional
Fonte: INFARMED, 2015

Anexo X – Impacto estimado, em DALYs por 100 000 pessoas, das infeções causadas pelas bactérias resistentes aos antibióticos de maior importância para a Saúde Pública na União Europeia e no Espaço Económicos Europeu, em 2015. Retirado de *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis* [24].

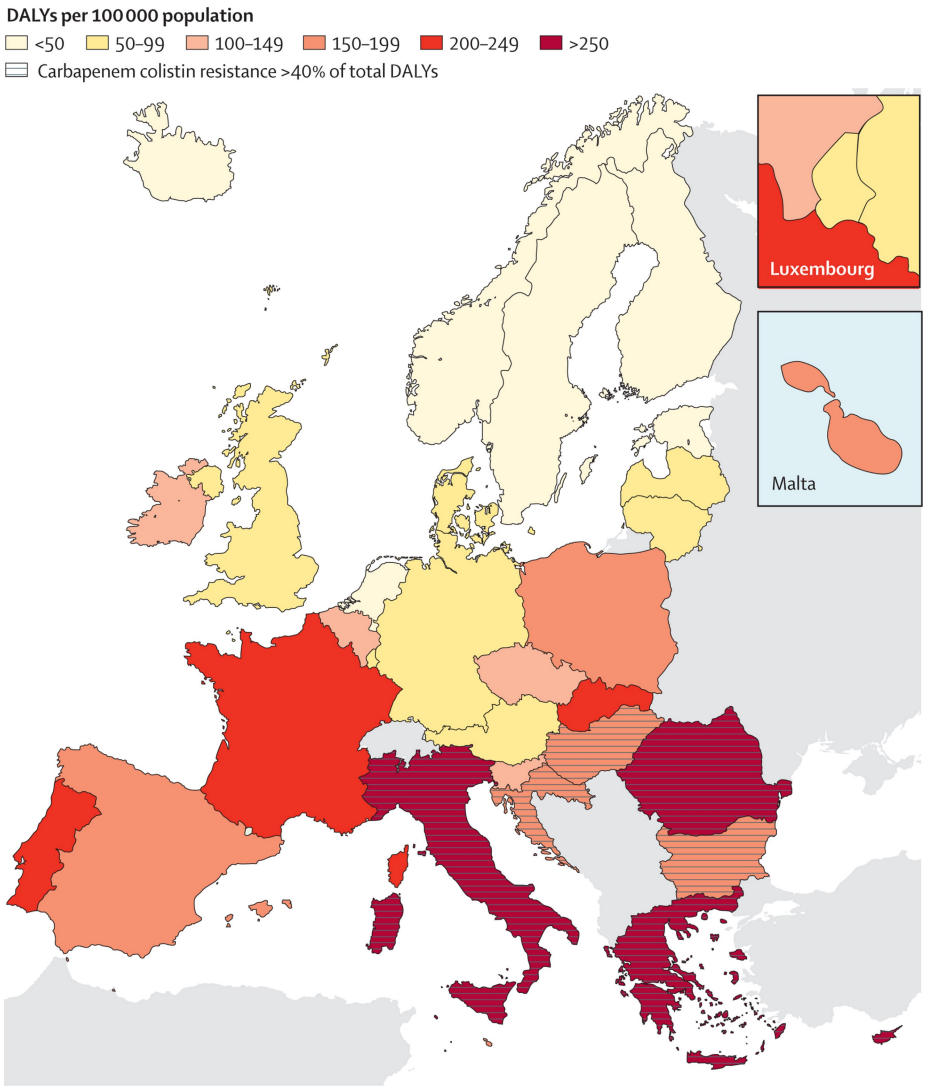
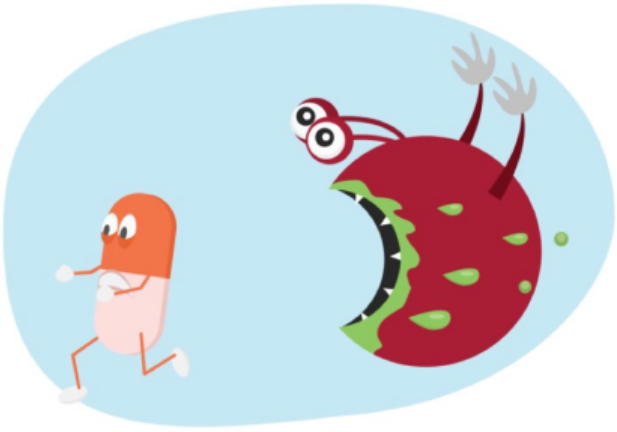


Figure 4: **Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015**
Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALYs=disability-adjusted life-years.

Anexo XI – Apresentação *Power Point* intitulada “Resistência aos Antibióticos”.



RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

Rita Rebelo

O QUE SÃO BACTÉRIAS E VÍRUS?



- Organismos unicelulares.
- Encontram-se quer no interior do nosso corpo, quer no meio ambiente.
- Algumas são importantes para o ser humano: as presentes no nosso intestino.
- Outras provocam doenças, como **tétano, tuberculose e cólera.**



- Micróbios ainda mais pequenos que bactérias.
- Não conseguem sobreviver fora das células.
- Quando invadem células saudáveis, provocam doenças, como **gripe, varicela e herpes.**

O QUE SÃO ANTIBIÓTICOS?

- Medicamentos que combatem as infeções provocadas por **bactérias**, em humanos e animais.
- Não têm efeito em vírus.



Não tratam gripes nem constipações!

O QUE É A RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS?

Quando as bactérias ganham a capacidade de sobreviveram à ação do antibiótico.

O antibiótico torna-se ineficaz: as infeções persistem e transmitem-se para outras pessoas.



PORQUE É QUE AS BACTÉRIAS SE TORNAM RESISTENTES?

A resistência aos antibióticos é um fenómeno de evolução natural. Contudo, o ser humano está a **agravar** e **acelerar** este processo. Como?

- Utilização de antibióticos em doses subterapêuticas na agropecuária, para prevenção de doenças.



- Falta de prevenção e de controlo de infeções em hospitais.



- **Mau uso dos antibióticos**

MAU USO

Utilização errada do antibiótico:
- Antibiótico errado.
- Toma errada

Toma sem indicação médica



O antibiótico que era eficaz no tratamento de uma doença, já não é!



A investigação de novos antibióticos é difícil:
Os novos antibióticos são **mais fortes**, mas também têm **mais efeitos secundários** (dor abdominal, diarreia, náuseas, vómitos).

PROBLEMA DE SAÚDE MUNDIAL

Dada a frequência e facilidade das **trocas comerciais** e com que as pessoas **viajam**, as bactérias resistentes conseguem propagar-se até qualquer parte do mundo.





Doenças que antes eram fáceis de tratar, têm tratamentos mais caros e difíceis, podendo mesmo tornar-se incuráveis.

Cirurgias, cesarianas e transplantes de órgãos, tornam-se muito mais **arriscados** sem antibióticos eficazes na prevenção e no tratamento de infeções.



PROBLEMA DE SAÚDE MUNDIAL



A resistência aos antibióticos pode afetar qualquer **pessoa**, de qualquer **idade**, de qualquer **país**.



A problemática da resistência aos antibióticos surge do **mau uso** destes medicamentos.

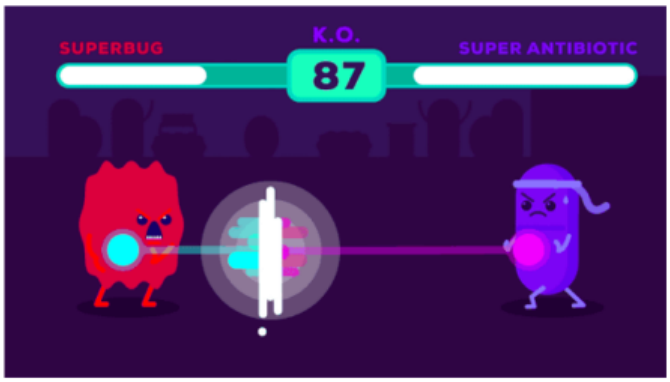
O QUE PODEMOS FAZER? 💪

- Tomar antibióticos apenas se prescritos por um médico.
- Seguir sempre as indicações do médico/farmacêutico.
- Nunca partilhar antibióticos.
- Nunca guardar antibióticos para a próxima vez que estejam doentes.

O QUE PODEMOS FAZER? 💪

- Nunca tomar antibióticos por indicação de um familiar ou amigo.
- Rejeitar os antibióticos num local apropriado (**Valormed**).
- Prevenir infeções: lavando as mãos regularmente, tendo as vacinas em dia e tendo hábitos de higiene saudáveis.
- Procurar um veterinário para cuidar dos nosso animais.

OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO!



Adaptado de: *The Antibiotic Apocalypse Explained* de Kurzgesagt – In a Nutshell

BIBLIOGRAFIA

- https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/antibiotic-resistance-faqs.html
- http://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/antimicrobial-resistance
- http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance
- http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/
- https://www.youtube.com/watch?time_continue=352&v=xZbcwi7SfZE

QUIZ

1. Os antibióticos são medicamentos que combatem:

- ○ Vírus.
- ● Bactérias.
- ○ Todos os micróbios.

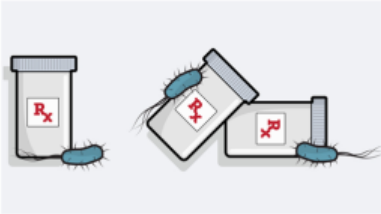


Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

QUIZ

2. O ser humano torna-se resistente aos antibióticos.

- ○ Verdadeiro.
- ● Falso.



Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

QUIZ



3. A resistência aos antibióticos pode ser transmitida por:

- ○ Contato com uma pessoa que tenha uma infeção resistente aos antibióticos.
- ○ Contato com um objeto que uma pessoa com uma infeção resistente aos antibióticos tenha tocado.
- ○ Contato com um animal, água ou alimentos contaminados.
- ● Todas as opções anteriores.

Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

QUIZ

4. O que pode acontecer se tiver uma infeção resistente aos antibióticos?

- ○ Posso ficar doente por mais tempo.
- ○ Posso ter de ir ao médico mais vezes ou ter de ser tratado no hospital.
- ○ Posso precisar de medicamentos mais caros e que podem causar mais efeitos secundários.
- ● Todas as opções anteriores.



Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

QUIZ

5. A resistência aos antibióticos já está fora de controlo e não há nada que eu possa fazer.

- ○ Verdadeiro.
- ● Falso.



Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

QUIZ

6. Posso ajudar a combater o problema da resistência aos antibióticos se:

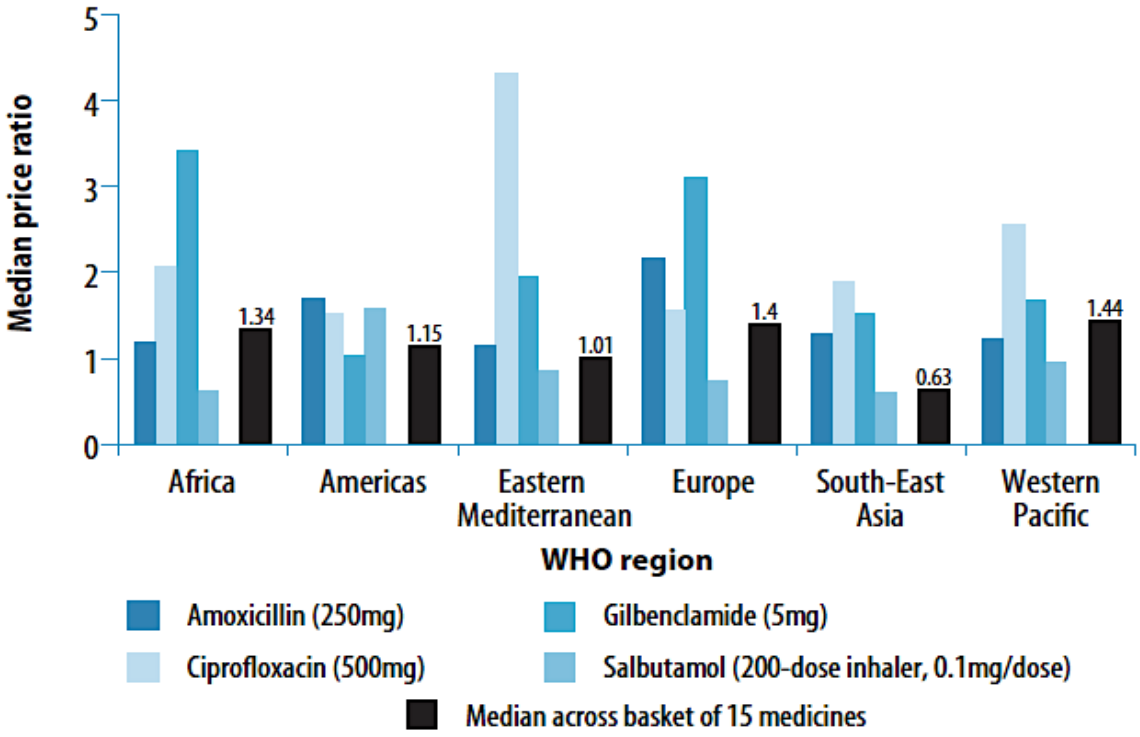
- ○ Partilhar antibióticos com a minha família quando eles estiverem doentes.
- ○ Tomar antibióticos mal me sinta doente, por indicação de um amigo.
- ● Tiver as vacinas em dia.



Adaptado de: *Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?*
Disponível em: http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/quiz/en/

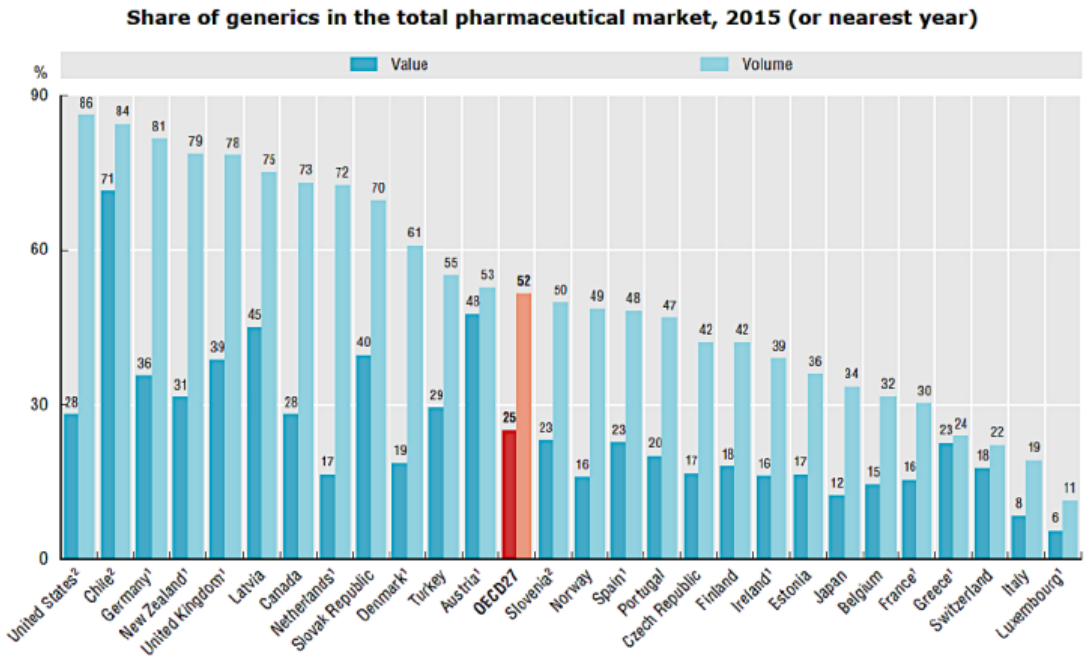
Anexo XII – Relação do preço médio de aquisição de medicamentos genéricos no setor público entre as diferentes regiões da OMS. Retirado de: *World Health Report, 2010: health systems financing the path to universal coverage* [48].

Fig. 4.2. **Median price ratios of public-sector procurement prices for generic medicines,[a] by WHO region**



[a] Ratio of the median procurement price to the international reference price of the Management Sciences for Health.
Source: (*9*).

Anexo XIII – Quota de mercado dos Medicamentos Genéricos, no ano de 2015. Retirado de: *OECD (2017), Health at a Glance 2017: OECD Indicators* [54].



Notes: 1. Reimbursed pharmaceutical market. 2. Community pharmacy market.

***Source*: Health at a Glance 2017.**

Anexo XIV – Principais razões apontadas pelos pacientes pela subutilização de medicamentos genéricos em Portugal [25].

C. Quintal, P. Mendes / Health Policy 104 (2012) 61–68

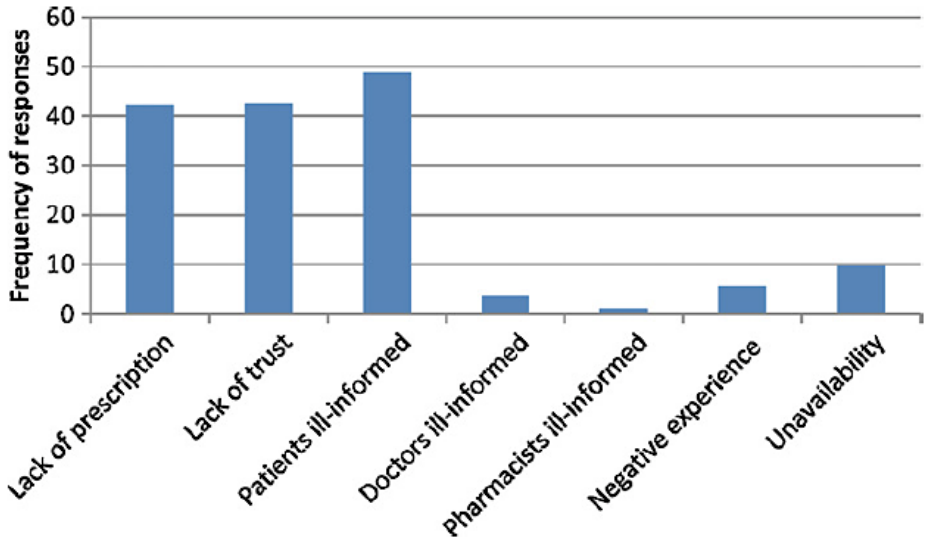
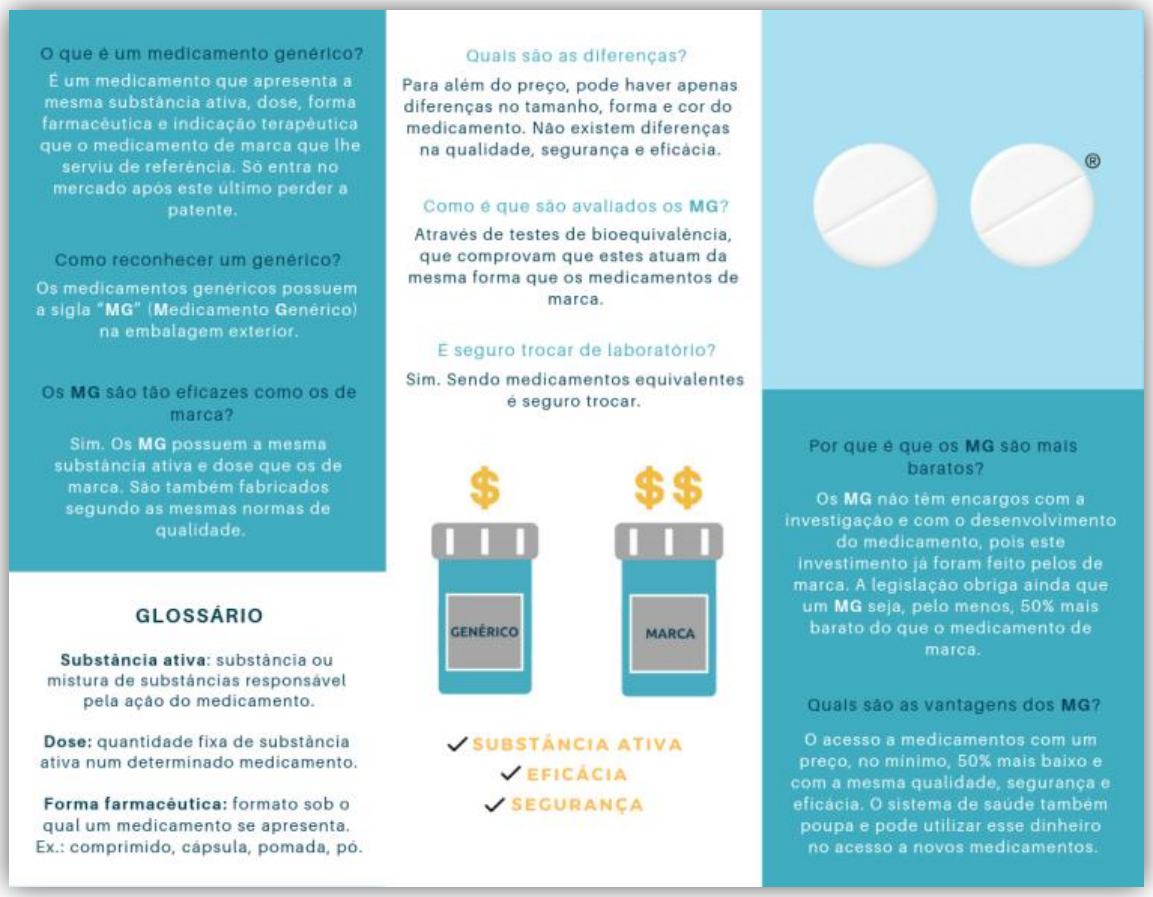


Fig. 1. Principal reasons given by patients for underuse of generic medicines in Portugal.

Anexo XV – Panfleto: “Medicamentos Genéricos – Perguntas e Respostas” (frente).



Anexo XV – Panfleto: “Medicamentos Genéricos – Perguntas e Respostas” (verso).



Anexo XVI – Vídeo de animação realizado sobre os medicamentos genéricos.






Rx
MG
Pharmacy
Mas a Sofia tem dúvidas sobre os medicamentos genéricos.
CREATED USING POWTOON

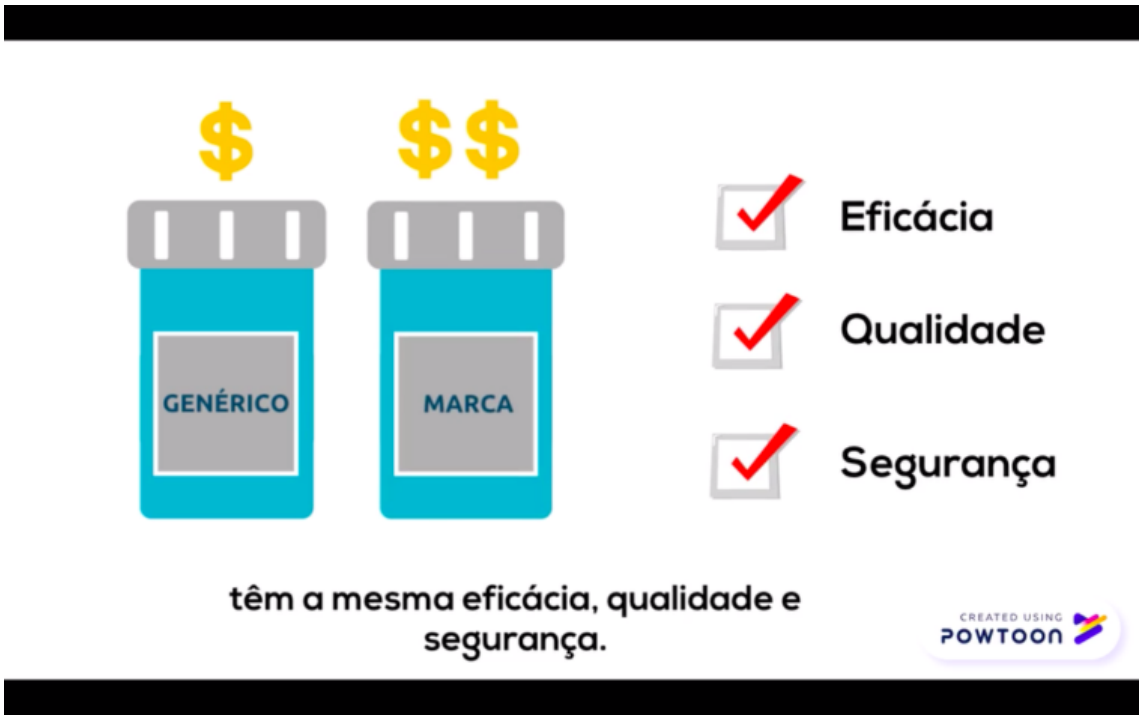

Os medicamentos genéricos são iguais aos de marca?
Rx
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


Sim! Os medicamentos genéricos têm a mesma substância ativa que os de marca.
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


E são fabricados segundo as mesma normas de qualidade.
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


$
GENÉRICO
Apesar de os medicamentos
genéricos serem mais baratos,
CREATED USING
POWTOON


$
$ $
GENÉRICO
MARCA
do que os medicamentos de marca,
CREATED USING
POWTOON


$
$$
GENÉRICO
MARCA
Eficácia
Qualidade
Segurança
têm a mesma eficácia, qualidade e segurança.
CREATED USING POWTOON


Mas porque é que os medicamentos genéricos são mais baratos?
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


Porque não gastam dinheiro com a investigação e com o desenvolvimento.
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


Este investimento já foi feito pelos medicamentos de marca.
MG
Pharmacy
CREATED USING POWTOON


A Sofia escolheu o medicamento genérico
MG
CREATED USING POWTOON


e ficou contente porque poupou dinheiro,
MG
CREATED USING POWTOON


mas mais importante, porque ficou melhor.
MG
CREATED USING POWTOON


Agora a Sofia sabe que os medicamentos genéricos e de marca são iguais.
CREATED USING POWTOON

Anexo XVII – Inquérito realizado à população da Farmácia Aliança sobre a utilização e perceção de medicamentos genéricos e medicamentos de referência.

Medicamentos genéricos e medicamentos de marca

No âmbito do Estágio em Farmácia Comunitária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, solicitamos a colaboração no preenchimento de um questionário sobre "Medicamentos genéricos e Medicamentos de Marca". Este questionário é anónimo e tem como objetivo inferir qual a utilização e percepção destes medicamentos pelos utentes.

*Obrigatório

1.No ato de aviamento: *

Marcar apenas uma oval.

- ◯ opta sempre por medicamentos "de marca".
- ◯ opta sempre por medicamentos genéricos.
- ◯ opta por ambos.

a) Em que substâncias opta por medicamentos de referência?

_____

b) Em que substâncias opta por medicamentos genéricos?

_____

2. Acha que os medicamentos genéricos são tão eficazes como os medicamentos de marca? *

Marcar apenas uma oval.

- ◯ Sim
- ◯ Não

2.1. Se respondeu negativamente à questão anterior, indique a razão.

Marcar apenas uma oval.

- ◯ Porque os medicamentos genéricos são mais baratos.
- ◯ Por uma experiência negativa anterior.
- ◯ Por indicação médica.
- ◯ Por indicação farmacêutica.
- ◯ Outro.

Com tecnologia Google Forms

Anexo XVIII – Intervenção Farmacêutica II: resultados e respetiva discussão do inquérito realizado sobre a utilização e opinião relativamente aos medicamentos genéricos.

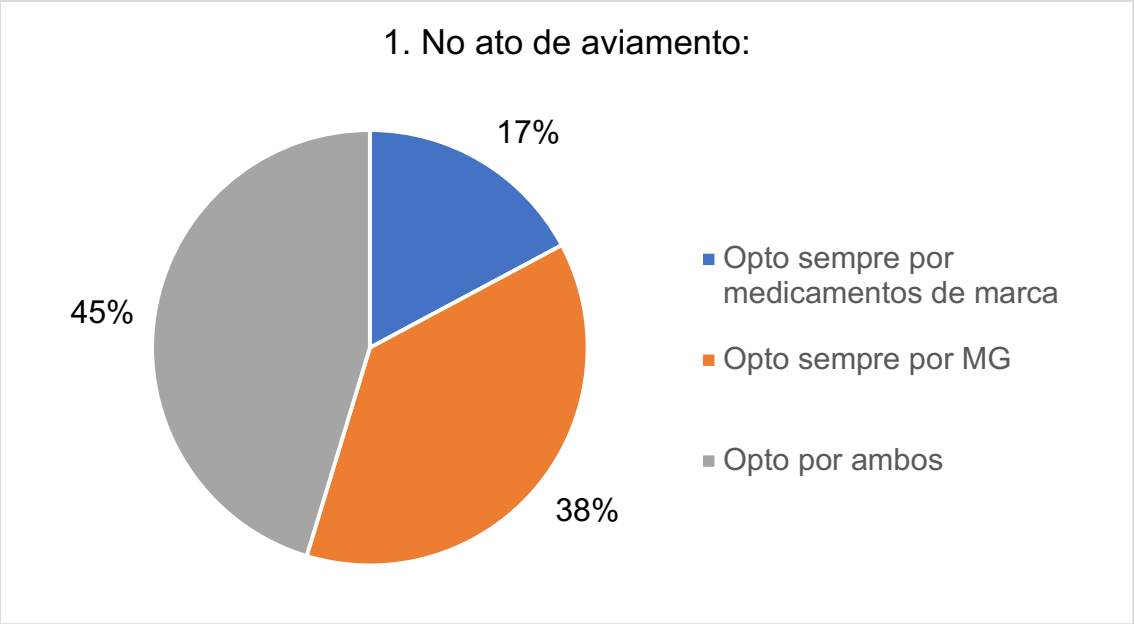


Gráfico 1 - Indivíduos que no ato de aviamento optam apenas por medicamentos de referência, medicamentos genéricos ou ambos.

Tal como representado no gráfico 1, dos 64 indivíduos inquiridos, 67% tanto opta por medicamentos genéricos (MG), como por medicamentos de referência. 60% opta sempre por MG, seguido de 17% que apenas compra medicamentos de referência. Isto indica que a grande maioria dos indivíduos adquire medicamentos genéricos (83%).

Foi também questionado a quem respondeu optar pelas duas classes de medicamentos, se havia alguma preferência consoante o grupo farmacoterapêutico e se sim, quais. Para os medicamentos de referência foram essencialmente referidos os antibióticos, seguidos dos analgésicos e, por fim, os anti-inflamatórios. Curiosamente, para os MG a classe mais referida foi os analgésicos, seguidos dos anti-inflamatórios.

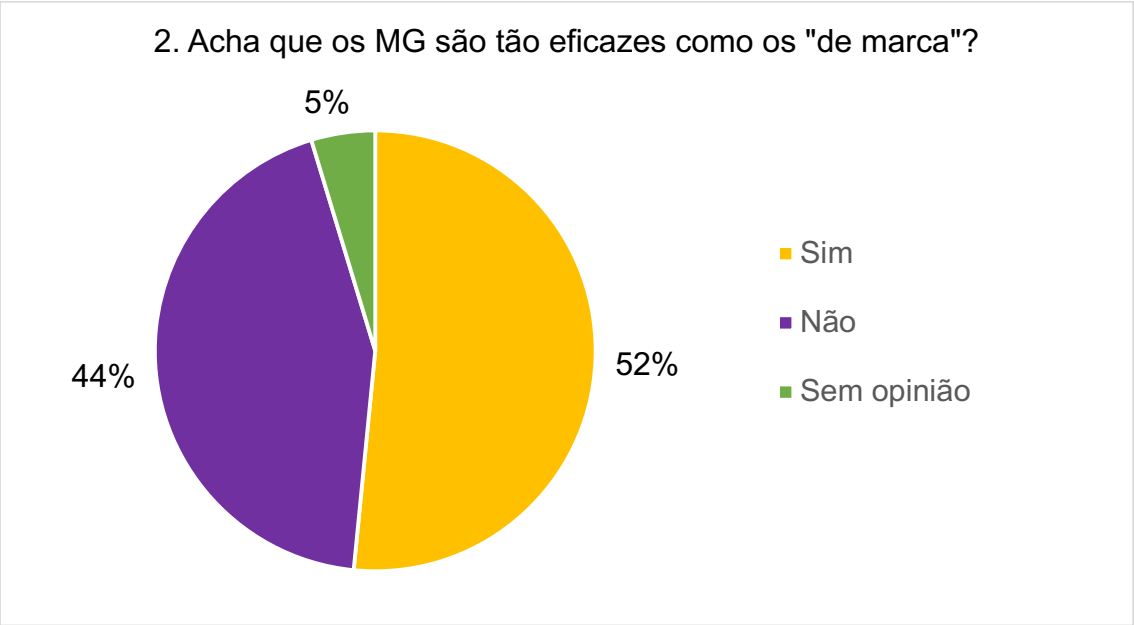


Gráfico 2 - Opinião sobre a eficácia dos medicamentos genéricos, comparativamente com os medicamentos de referência.

Quando inquiridos sobre a sua opinião relativamente à eficácia dos MG, relativamente aos medicamentos de referência, pouco mais de metade (52%) respondeu que considerava possuírem igual eficácia. 66% acha que os MG são menos eficazes e 3 dos indivíduos inquiridos afirmou não ter conhecimento suficiente para responder à questão. Quando comparada a taxa de indivíduos que compram MG (83%), com a que acredita possuírem igual eficácia (52%), verifica-se que muitos dos indivíduos não adquirem aquela que consideram a melhor opção.

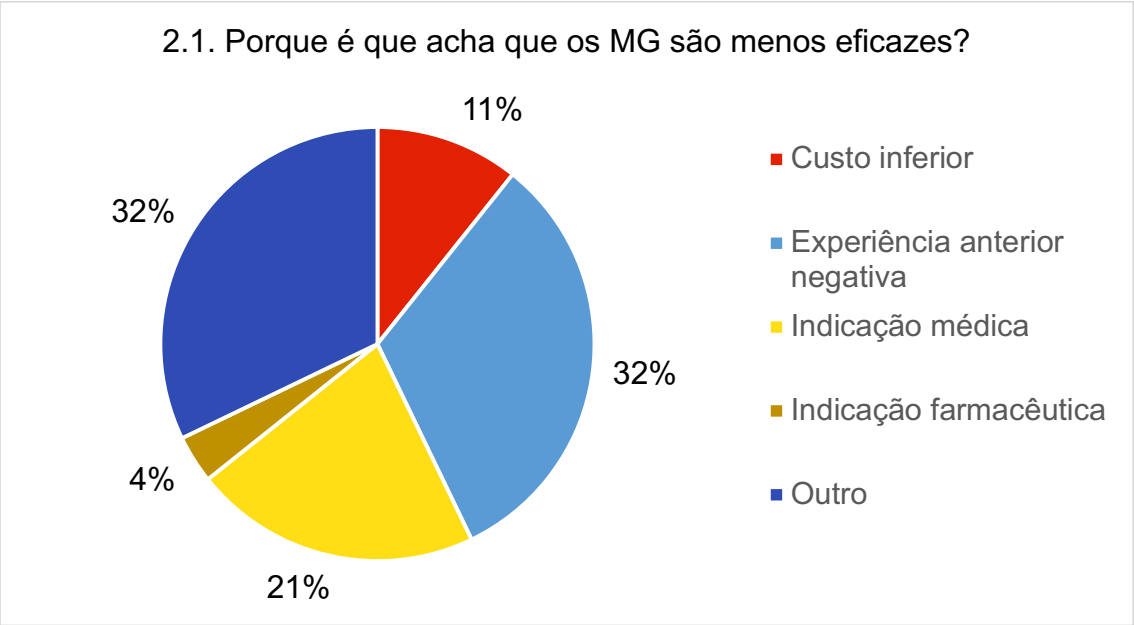


Gráfico 3 – Razões que justificam a crença na menor eficácia dos medicamentos genéricos relativamente aos medicamentos de referência.

Dos 28 indivíduos que consideraram os MG menos eficazes, as justificações mais frequentes (32%) foram: “uma experiência anterior negativa” e “outro”.

Alguns dos utentes que indicaram uma experiência anterior negativa, referiram que o MG demora mais tempo a exercer efeito ou que a sua ação é menos prolongada quando comparada a com o medicamento de referência. Outros afirmaram não sentir qualquer efeito.

Relativamente aos utentes que selecionaram a opção “outro”, alguns argumentaram que eficácia dependia do laboratório e outros que dependia do próprio MG. Houve utentes que não conseguir formular uma razão.

Cerca de 21% dos inquiridos acredita que os MG possuem menor eficácia porque o médico lhes transmitiu essa informação e 11% devido ao custo inferior destes medicamentos. Há também quem tenha esta convicção (4%) por indicação farmacêutica.

É de salientar que houve utentes que apesar de considerarem que os MG e os de referência possuem a mesma eficácia, no ato de aviamento só optam por medicamentos “de marca”.

Os resultados obtidos neste inquérito não podem ser extrapolados para a população em geral, devido ao tamanho reduzido da amostra (64 indivíduos) e por refletirem apenas a realidade e opinião de um nicho específico de indivíduos, a maior parte residente na Área Metropolitana do Porto e clientes da Farmácia Aliança. Ainda assim permitem inferir o grau de conhecimento e educação da população da FA inquirida, sendo interessante comparar alguns resultados com a literatura. A falta de credibilidade na eficácia dos MG e o papel que o médico e o farmacêutico podem desempenhar na educação dos utentes e na utilização

destes medicamentos, parecem ser dois fatores decisivos na mudança de paradigma. Neste contexto e perante os resultados obtidos, a educação do próprio médico é fundamental, tal como a comunicação entre este e o paciente relativamente ao medicamento e à sua utilização, eliminando as preocupações que comprometam a eficácia do tratamento.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO 2017-18

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt

U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Rita Catarina Pereira Rebelo

M

2017-18

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio em Investigação no âmbito do programa Erasmus

Janeiro a Abril de 2018

Determination of Iodide in Urine Using Lab-In-Syringe Technique

Rita Catarina Pereira Rebelo

Novembro de 2018

Fim – o que resta é sempre o princípio feliz de alguma coisa.

Augustina Bessa-Luís

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ___ de _____ de _____.

Rita Catarina Pereira Rebelo

Index

1. Introduction 1

2. Materials and Methods 3

2.1. Chemicals *..... 3*

2.2. Apparatus *..... 3*

2.3. Methods *..... 4*

3. Results 6

3.1. IONTOSORB TMAHP 100 (Cellulose) 6

3.1.1. Oxidant Selection – 22.01.2018 6

3.1.2. Optimization of delay time after LCV aspiration - 23.01.2018 6

3.1.3. Optimization of washing steps using different weak washes – 02.03.2018 7

3.2. Strata™-X-AW 33µm Polymeric Weak Anion 8

3.2.1. Optimization of weak wash volume – 09.03.2018 8

3.2.2. Acidification of samples: Blanks – 12.03.2018, Standard and Urine – 13.03.2018 9

3.2.3. Optimization of buffer addition order – 15.03-2018 9

3.2.4. Effect of BaCl2 addition – 22.03.2018 10

3.2.5. Weak Wash (WW) Optimization with $BaCl_2$ addition – 05.04.2018 11

4. Conclusion 12

5. References 13

List of abbreviations

WHO	World Health Organization
UI	Urinary iodine
Ucr	Urinary creatinine
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry
LCV	Leucocrystal Violet
CV	Crystal Violet
LIS	Lab-In-Syringe
DLLME	Dispersive Liquid–Liquid Microextraction
HS-SDME	Headspace-Single Drop Microextraction

1. Introduction

Iodine is a chemical element that can be found in nature as sodium iodate, mainly in seawater, seaweeds and in chile saltpetre, which is the main source [1]. It is an essential micronutrient for human being [2], but is also largely employed in medicine, especially to treat goitre and thyroid cancer, to monitor thyroid gland function and to locate brain and liver tumours [3].

Iodine is an essential micronutrient required at all stages, especially during fetal life and early childhood, the most critical phases of requirement [4]. Premature birth or impaired mental development are serious consequences related to insufficient iodine intake in pregnancy [4]. According to World Health Organization (WHO), the most prevalent cause of brain damage, yet easily preventable, is iodine deficiency [5].

Iodine deficiency can result in goitre, lethargy, worsen cognitive function and unusual weight gain. On the other hand, hyperthyroidism can lead to faster metabolism and related symptoms such as undesired gain loss, sweating, nervousness [4].

Diet is the only source of iodine, which in turn is dependent upon the iodine content of water and soil [2]. WHO has been treating iodine insufficiency with iodization of salt since 1993, since this is a simple, effective and cheap globally applicable solution. However, only two thirds of world population are supposed to have access to iodized salt [4]. The recommended daily iodine intake for pregnant or lactating woman should be 300μg, whereas for an adult it should be half of this amount [4]. Urinary iodine concentration below 100 μg/L is defined as insufficient [4].

Almost 90% of iodine is excreted by urine, therefore urinary iodine (UI) is the marker of iodine levels in human body. Since the day-to-day variability is high, correction by measurement of urinary creatinine (Ucr) is necessary. Creatinine concentration correction by sex and age is also recommended [6].

Iodine assessment rely mostly on the kinetic Sandell-Kolhtoff (S-K) reaction [7], in which reduction of Ce^{4+} by As^{3+} is catalysed by iodide itself. This reaction requires careful optimization and uses toxic reagents. Apart from this, measurement of Ce^{4+} (yellow) represents an additional problem during iodine determination. Most of the time, sample mineralization is required to remove matrix interferences, however this is a time-consuming and fastidious procedure.

Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) analysis of iodine, another methodology used for iodine determination, offers good sensitivity and does not require toxic reagents [8]. However, instrumental costs are high as well as the purchase of isotopic tracers. Electrophoretic [9] or potentiometric methods were also proposed for iodine measurements [10]. However, Sandell-Kolhtoff reaction in various modifications remains the leading method in UI assessment.

Kinetic character of Sandell-Kolhtoff reaction and the need for precise optimization can benefit from automation. Flow techniques have been successfully employed for full automation of this reaction [11]. The use of leucocrystal violet (LCV) as a reagent for iodide determination in marine water was proposed by Agrawal et al. [12]. This is based on the oxidation of iodide (in marine water) to iodine, which in turn oxidises LCV (colourless) to CV (purple). CV is subsequent extracted in chloroform and, although this is as sensitive method (8-80ppb), extraction with this halogenated solvent is fastidious.

In this report, LCV reaction is applied to iodide determination in urine, taking advantage of the sensitivity given by the reagent and automated sample handling due to the employment of Lab-In-Syringe (LIS) technique. LIS is a flow-batch technique relying on homogenous mixing of all solutions rather than controlled dispersion such as in the “classical” flow methodologies. LIS was successfully applied in automation of liquid-phase based microextraction techniques such as Dispersive Liquid–Liquid Microextraction (DLLME) [13] or Headspace-Single Drop Microextraction (HS-SDME) [14]. The employment of an anion exchange resin for sample clean-up, followed by a colorimetric reaction using LCV in a flow system are described, as well as the optimization of several parameters (oxidant and washing solution selection, volume of reagents, delay time, etc.).

2. Materials and Methods

2.1. Chemicals

Throughout the study Milli-Q water was used. Standard solutions were prepared by dilution of a KI stock solution with water, prepared at a concentration of 100ppm and stored at 4°C under light protection. 5M HCl and 50mM KIO_3 stock solutions were used in order to prepare work solutions of 0,5M and 5mM, respectively, every day. To prevent the reaction product from sticking on the Teflon® surfaces a 50% isopropanol:water solution was employed. pH of 0,3M sodium citrate solution used as buffer, was adjusted by 1M NaOH solution. For elution, 5M NaCl (Penta s.r.o., Prague, Czech Republic) solution was employed. 0,125g of LCV (Merck Gmbh, Darmstadt, Germany) were weighed and dissolved in 50mL of Milli-Q water and 150µL of H_3PO_4 85% were added to obtain 250mg/L solution.

As for the urine samples, these were initially collected from a healthy woman, but later, in order to eliminate the intra-individual variability, a pool of urine samples from both men and women was used. These were filtered through a 0,45µm nylon syringe before analysis and frozen when weren't used immediately. Before the experiment, the urine samples were thawed and diluted with distilled water. The sample was purified on an anion exchanger. Throughout this work, four different types of anionic exchanger resins were screened in order to find the most suitable one. Three of them were studied in detail: Iontosorb TMAHP 100 (Cellulose), Supelco Discovery® DSC-SAX and Strata™-X-AW 33µm Polymeric Weak Anion.

2.2. Apparatus

The analyz´ser system is depict in Figure. 1. Extraction and oxidation reaction were carried out inside of a Cavro®XP3000 syringe pump (FIAlab Instrument Inc., Seattle, WA, USA) with a 5 mL syringe in an upside-down position with a nine-port head valve. A secondary 8-port rotary selection valve (SV, Vici Valco, Schenkon, Switzerland) was also used. The central port of SV was connected to head valve port 1 of the syringe pump through a short polymethylmetacrylate column (10 mm long, 5 mm i.d.) filled with a sorbent for iodide extraction.

A magnetic stirring cross placed inside the syringe provided homogenous mixing of all solutions. An external magnetic field originated from neodymium magnets was attached to a motor from a computer ventilator and forced its rotation. Both magnet and stirring cross were placed at the same height.

A Teflon® detection cell with Z-shaped flow channel and 10 cm optical path-length was used. A miniature DAD spectrophotometer (USB 2000) and halogen light source (HL-2000, both from Ocean Optics Inc., Dunedin, FL, USA), were connected to the detection cell via fiber optics.

The analytical wavelength was set to 580nm and absorbance values were compensated on a reference wavelength of 650nm. All measurements were done in triplicate and an average of the peak heights was taken as the analytical signal. Instrumentation as well as data acquisition and assessment were achieved using FIALab software 5.0 (FIALab, Bellevue, WA).

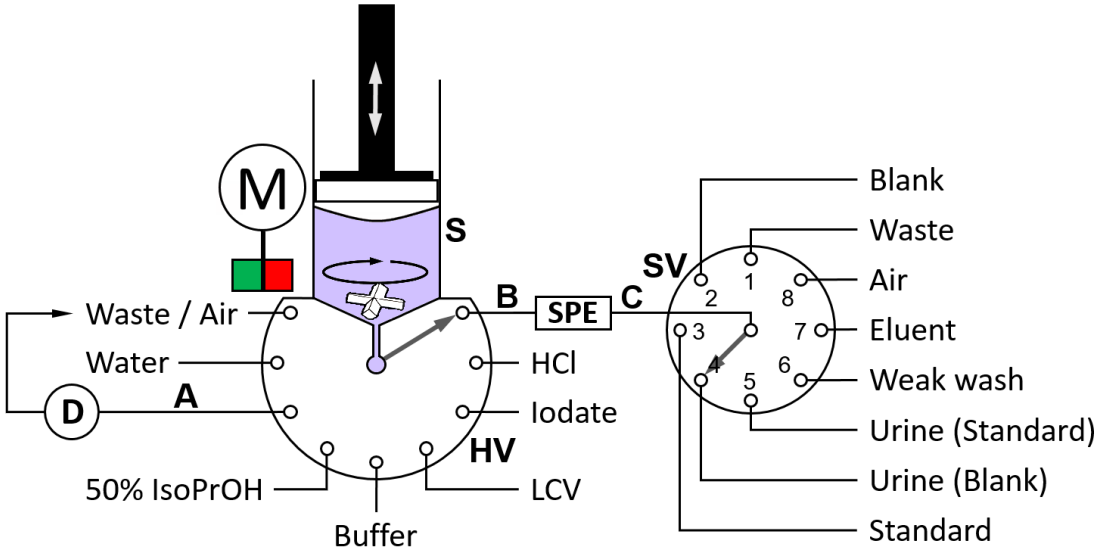


Figure 1: Lab-In-Syringe system for automated determination of iodide. HV: head valve, LCV: Leukocrystal violet, M: Motor with neodymium magnets, S: Automated syringe pump with magnetic stirring cross, SV: Selection valve, Tubings 0.8 mm i.d.

2.3. Methods

The column was rinsed with 400µL of water and backflushed to remove any residue from the previous run and promote regeneration. Afterwards, 200µL of water

were aspirated, followed by 300µL of sample (standard, urine or spiked urine) and 200µL of water. 500µL of washing solution (weak wash) were aspirated to elute matrix substances, the content was discarded to waste and the syringe was washed thoroughly using 50% isopropanol and water. Next steps included analyte elution with 500µL of NaCl, aspiration of HCl to promote an acidic media for oxidation, KIO_3 from the 9-port valve for iodide oxidation and then LCV and buffer for colour development. Because isopropanol prevents CV losses on the Teflon® surfaces, increasing sensitivity (supported by previous experiments), 200µL of 50% isopropanol:water were aspirated into the syringe. After LCV reaction time, the syringe content was flushed through the 10cm long detection cell for absorbance measurement.

There are four essentials steps in iodide determination:

1) Retention of iodide on an anion exchanger.
2) Elution of iodide by chloride.
3) Oxidation of iodide to iodine in acidic media.
4) Oxidation of LCV (colourless) to CV (purple) at mildly acidic conditions, catalysed be the iodine formed in the previous step.

LCV oxidation is reported to be a two-step reaction, where the second step is catalysed by iodine [15]:

$$5\ I^- + IO_3^- + 6H^+ \rightarrow 3I_2 + 3H_2O \qquad (1)$$

$$HCV + I_2 \rightarrow CV^+ + 2I^- + H^+ \qquad (2)$$

3. Results

Only the most relevant results are going to be addressed in this report.

3.1. IONTOSORB TMAHP 100 (Cellulose)

This resin was the first to be studied and although it was later replaced for others, some parameters were optimized using this one. Because of this, they are described in the following section.

3.1.1. Oxidant Selection – 22.01.2018

KIO_3 is the oxidizing agent used to yield iodine from the iodide present in the sample. However, KIO_3 itself, if reduced to iodide, can mistakenly increase the analyte. In order to avoid this, NO_2 was tested as an alternative oxidizing agent. The results presented in Table 1 suggest NO_2 cannot replace KIO_3 since blanks and standards have approximately the same absorbance and it is too high. Based on this, KIO_3 was used for further experiments.

Table 1 - Different oxidizing agents: IO3 and NO2.Conditions: Standard: KI 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO_3 5mM or NO_2 5mM, 300µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: distilled water, 500µL. Three repetitions for each solution, represented by their average.

		Absorbance [AU]	Standard Deviation	Variation Coefficient
KIO_3 3mM	Blank	0,134	0,010	7,5%
	Standard 1ppm	0,681	0,008	1,2%
NO_2 5mM	Blank	2,310	0,042	2%
	Standard 1ppm	2,181	0,115	5%

3.1.2. Optimization of delay time after LCV aspiration - 23.01.2018

Since oxidation is only achieved if all reagents are properly mixed, delay time after LCV aspiration was optimized to ensure a complete reaction. Two different times were tested: 1s and 10s. As depicted in Figure 2, there isn't a significant difference between both, therefore 1s of delay was the time chosen in order to decrease experiment time.

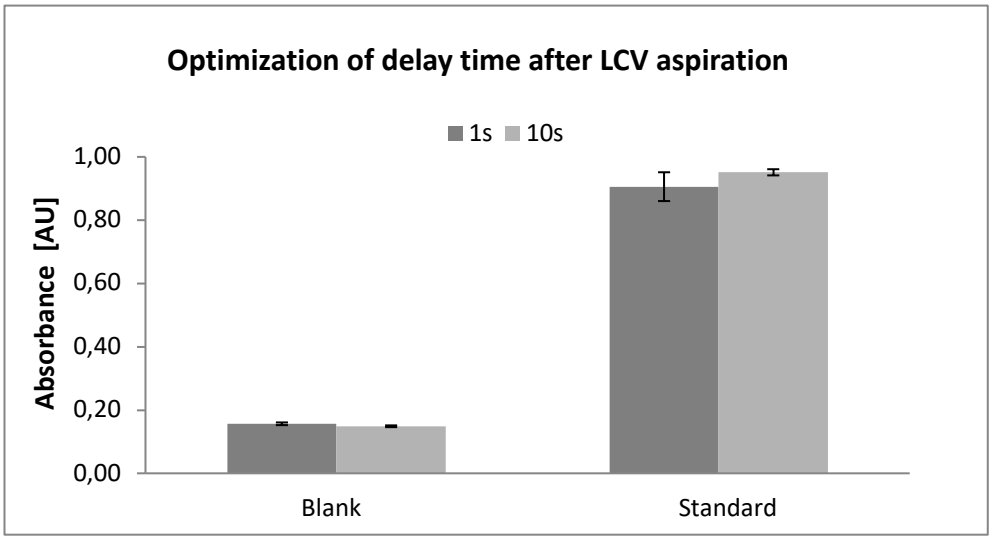


Figure 2 - Different delay times after LCV aspiration. Conditions: Standard: KI 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 300µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: distilled water, 500µL. Three repetitions for each solution, represented by their average.

3.1.3. Optimization of washing steps using different weak washes – 02.03.2018

Because urine is a complex matrix and IONTOSORB TMAHP 100 is a Strong Anionic Exchange (SAX) resin, not only strong acids are retained but also weak acids and therefore oxalic acid and other similar compounds expected to be the main interferences, are retained. Taking this into account, a pre-study with urine was carried out using different weak washes (WW): 1) water, 2) HCl 10mM EtOH 50% and 3) HCl 100mM EtOH 50% and different washing programs. Because pKa 1 of oxalic acid is 1,46 [16], if WW pH is < 1,46, this should be protonated and therefore eluted from the column. An extra washing step with water after WW aspiration (1) water, 2) WW, 3) water, instead of normal washing: 1) water, 2) WW) is also supposed to help remove oxalic acid. As displayed in Figure 3, HCl 0,10M EtOH 50% as WW and an extra washing step seem to diminish interferences, therefore both were implemented in further experiments.

The oxidation time was optimized in the meantime, hence 150µL of oxidant were used instead of the usual 300µL.

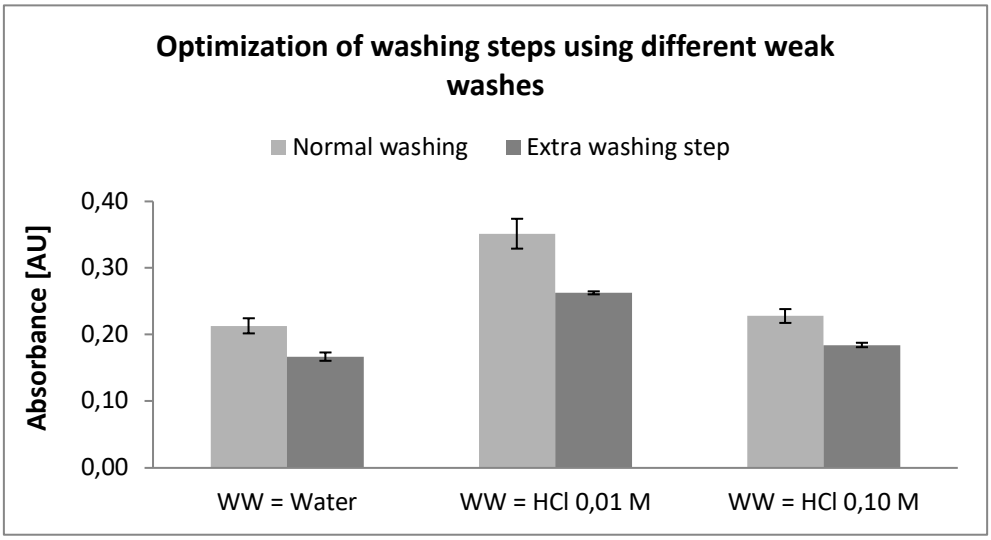


Figure 3 – Optimization of washing steps using different weak washes. Conditions: Urine, 10x diluted, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 150µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: distilled water/HCl 0,01M EtOH 50%/HCl 0,10M EtOH 50%, 500µL. Three repetitions for each condition, represented by their average.

3.2. Strata™-X-AW 33µm Polymeric Weak Anion

After the carefully study of several resins and taking into consideration their availability, cost and potential, Strata™-X-AW 33µm Polymeric Weak Anion proved to be the most suitable one. Because it is a weakly basic resin, only anions associated with stronger acids are removed [17]. However, while strongly basic resins continue to be positive at higher pH values, weakly basic resins undergo deprotonation. Some parameters were once again optimized while others remained the same, based on what was assessed before.

3.2.1. Optimization of weak wash volume – 09.03.2018

After WW selection, the amount of volume aspirated was also optimized in order to understand if higher volumes would improve the removal of interferences from the column. As represented in Figure 4, higher volumes of WW don't have any advantage, thus a much shorter volume can be used, decreasing reagent consumption. Therefore, 250µL were used in further experiments.

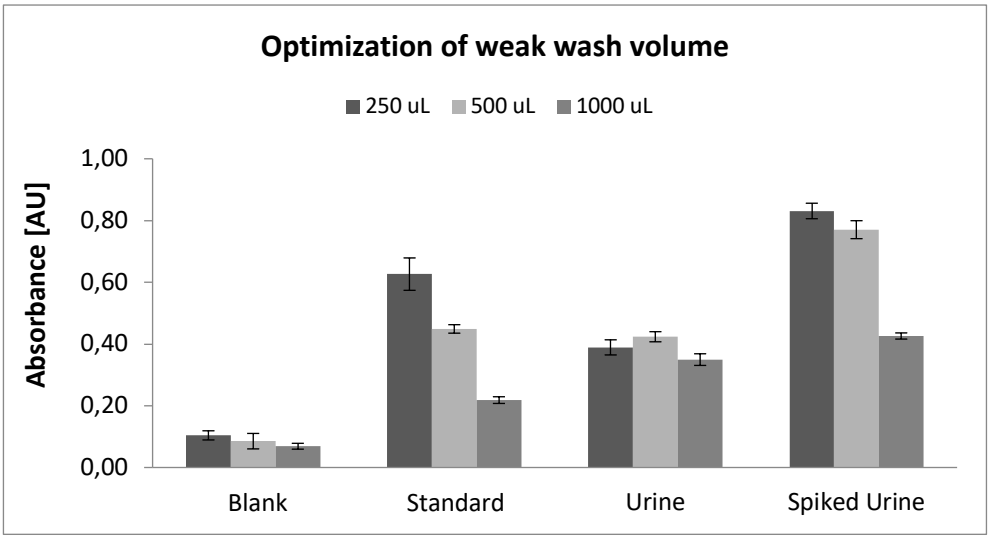


Figure 4 - Optimization of weak wash volume. Conditions: Standard 1ppm, 300µL; Urine, 10x diluted, 300µL; Spiked Urine, 10x diluted, 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 150µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: HCl 0,1M EtOH 50%, 250µL, 500µL and 1000L. Three repetitions for each solution, represented by their average.

3.2.2. Acidification of samples: Blanks – 12.03.2018, Standard and Urine – 13.03.2018

Although the method has sensibility, it lacks selectivity. When absorbance values of urine were converted to iodide concentration, the obtained value was around 1ppm, being unrealistic. Therefore, the next step was improving selectivity by interferences removal. The first attempt was through acidification of blanks and standards, in order to protonate organic acids and promote their elution. However, this approach didn't work. One explanation could be the resin protonation at this pH range and thus the inability to retain iodide.

3.2.3. Optimization of buffer addition order – 15.03-2018

Another strategy to decrease interferences was changing the order of buffer addition to the reaction. In this experiment buffer was added before aspiration of LCV solution, contrary to previous experiments. As represented in Figure 5, urine absorbance decreased remarkably which could indicate that acidic interferences are less available to promote oxidation. However, although the reduction was not as pronounced as observed for urine, it also occurred for standard and blank. Therefore, the inverse order is more selective, but not as sensitive. Increasing delay time during aspiration of air into

the syringe from 3s to 10s, as well as increasing oxidation time after LCV addition were both tried in order to improve sensibility, however none of this worked.

The inverse order (addition of buffer first and then LCV solution) was adopted in further experiments.

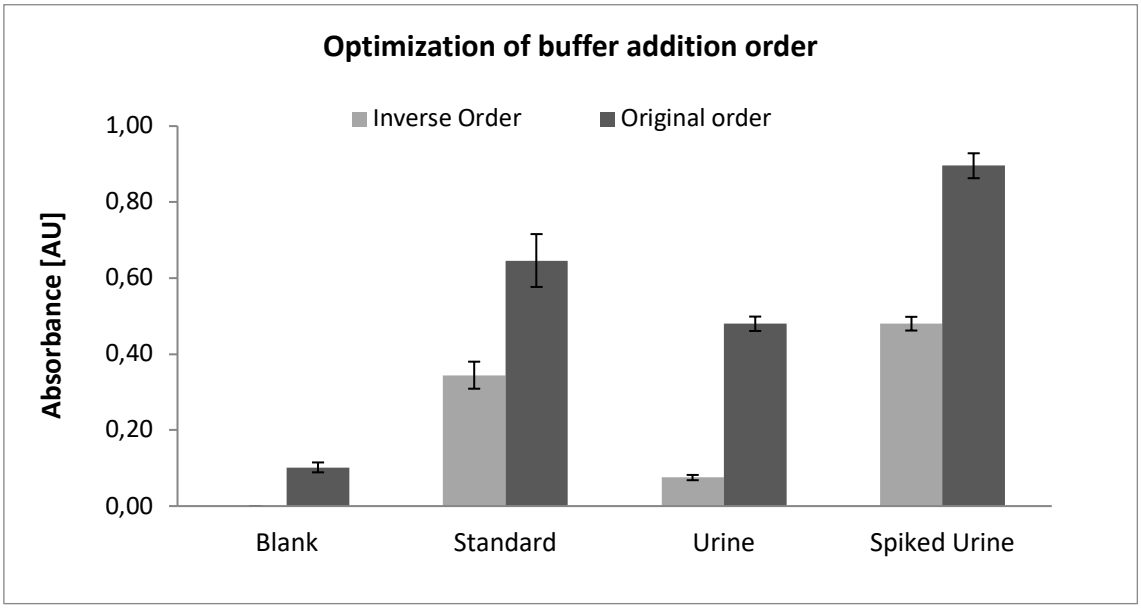


Figure 5 - Optimization of buffer addition order. Conditions: Standard 1ppm, 300µL; Urine, 10x diluted, 300µL; Spiked Urine, 10x diluted, 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 150µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: HCl 0,1M EtOH 50%, 250µL. Three repetitions for each solution, represented by their average.

3.2.4. Effect of BaCl2 addition – 22.03.2018

Despite the fact that inverse order of buffer addition was helpful, interference is still high. Several compounds were tested in an attempt to improve this problem: $CaCl_2$, $BaCO_3$, $Ba(NO_3)_2$ and $BaCl_2$. Only $BaCl_2$ was able to improve interferences removal.

In this experiment 20mM of $BaCl_2$ were added to all solutions (blank, standard, urine and spiked urine), followed by 5x dilution of urine and spiked urine. Afterwards, all solutions were centrifugated during 3min at 3000 rpm, supernatant was collected and pH was corrected (7-7,5). As represented in Figure 6, $BaCl_2$ addition decreased absorbance for urine and spiked urine solutions. This may indicate that barium 2+ is able to react with organic acid and precipitate, being removed after centrifugation.

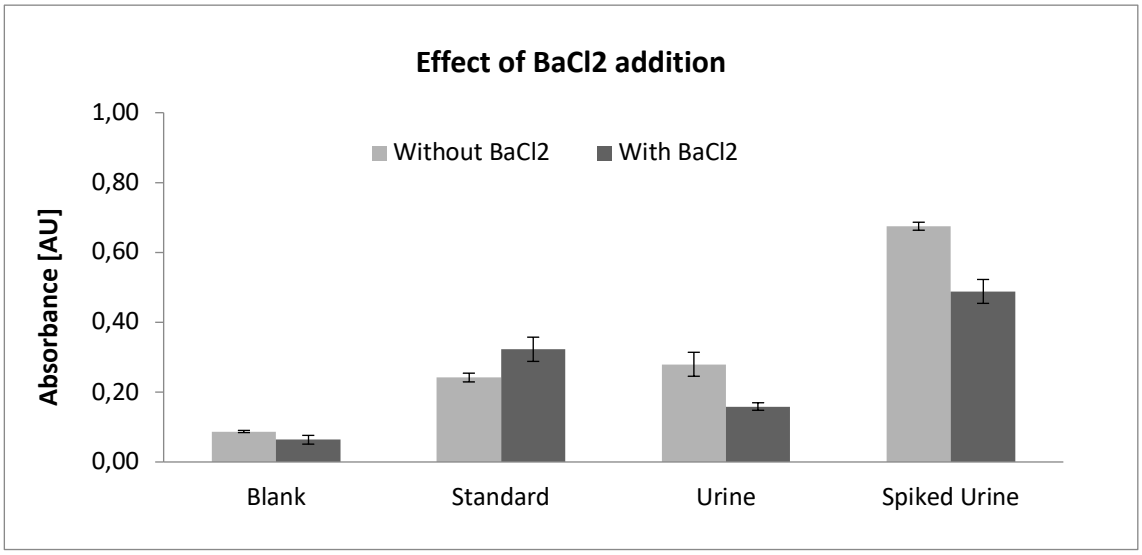


Figure 6 – Effect of $BaCl_2$ addition. Conditions: Standard 1ppm, 300µL; Urine, 5x diluted, 300µL; Spiked Urine, 5x diluted, 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 150µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: HCl 0,1M EtOH 50%, 250µL. Three repetitions for each solution, represented by their average.

3.2.5. Weak Wash (WW) Optimization with $BaCl_2$ addition – 05.04.2018

A WW study was carried out to ensure the ideal washing solution for this column. Four different concentrations of HCl in 50% ethanol were tested: 0,010M; 0,025M; 0,050M; 0,100M. Aspiration volume was increased up to 500µL.

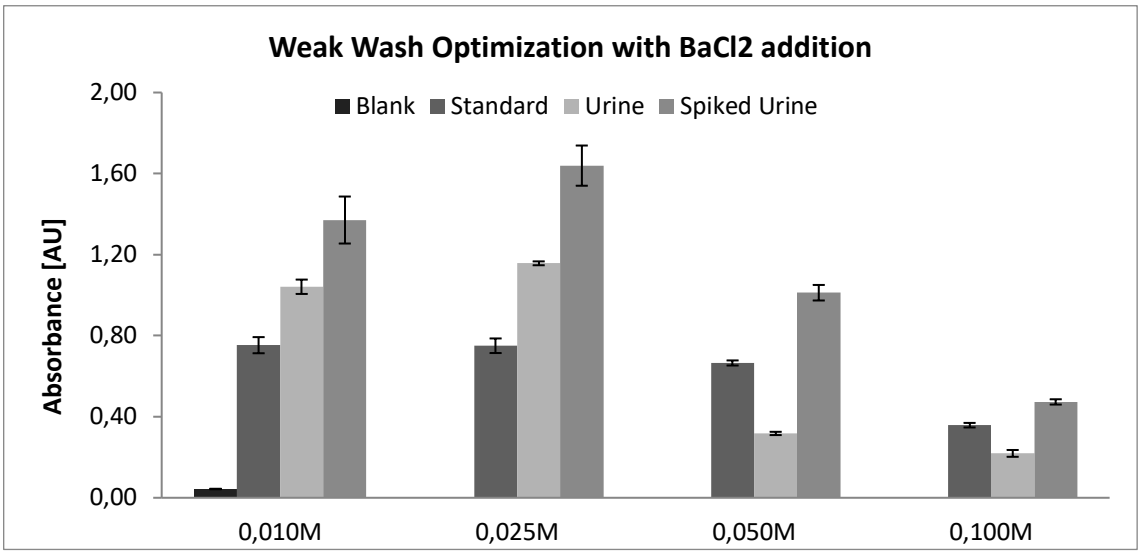


Figure 7 – Weak Wash Optimization with $BaCl_2$ addition. Conditions: Standard 1ppm, 300µL; Urine, 5x diluted, 300µL; Spiked Urine, 5x diluted, 1ppm, 300µL; Eluent: NaCl 5,14M, 500µL; Acid: HCl 0,4M, 25µL; Oxidant: KIO3 5mM, 150µL; Isopropanol 50%, 200µL; LCV 250mg/L, 100µL; Buffer: Citric acid 0,3M, pH=4,5, 500µL; WW: 0,010M/0,025M/0,050M/0,100M HCL EtOH 50%, 500µL. Three repetitions for each solution, represented by their average.

As shown in Figure 7, HCl 0,050M EtOH50% appears to be the best washing solution. Standard absorbance is still high, when compared to 0,010M and 0,025M WW, indicating that sensibility wasn't lost, but urine and spiked urine absorbances are significantly lower, revealing a good recovery rate (104%) as well.

Optimization of oxidant volume with $BaCl_2$ addition was also performed. It's important to highlight that for higher volumes (320µL) of KiO_3 5mM, blank absorbance was also higher, suggesting there might be some oxidation of the oxidant agent itself. Nevertheless, the amount of oxidant that has been aspirated is 150µL, the ideal one to prevent oxidation of the KiO_3 and to ensure a good sensitivity and selectivity.

The preparation of spiked urine solution was study more deeply, with the purpose to understand if the order of KI addition would affect iodide content. The addition of KI before or after centrifugation doesn't have any effect, implying there isn't the loss of iodide with this type of sample treatment.

Sample volume was also studied during this time. Three different volumes were tested: 300µL, 400µL and 500µL. Higher sample volumes only increase standard absorbance, not having any impact for urine and spiked urine.

4. Conclusion

In spite of the progress made during this time, matrix removal must be optimized as well as the choice of the resin and washing conditions.

The screening of many different resins is time-consuming because it requires optimization of the same parameters each time. Therefore, is important to select the most suitable one and then optimized other conditions.

On the other hand, an alternative matrix removal method might have to be taken into consideration to ensure it completely destruction and an accurate iodide determination. The assessment of mains interferences might be helpful to choose the most effective approach.

5. References

[1] *iodo* in Artigos de apoio Infopédia [em linha]. Porto: Porto Editora, 2003-2018. https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/$iodo [access: 24/04/2018]

[2] Ahad, F., & Ganie, S. A. (2010). Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, *14*(1), 13.

[3] Britannica. *Iodine.* https://www.britannica.com/science/iodine [access: 24/04/2018]

[4] World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, & UNICEF. (2001). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers.

[5] World Health Organization. Towards the Elimination of Iodine Deficiency by 2020. http://www.who.int/ access: 24/04/2018]

[6] Rasmussen, L. B., Ovesen, L., & Christiansen, E. (1999). Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *European Journal of Clinical Nutrition*, *53*(5), 401.

[7] Sandell, E. B., & Kolthoff, I. M. (1937). Micro determination of iodine by a catalytic method. *Microchimica Acta*, *1*(1), 9-25.

[8] Dyke, J. V., Dasgupta, P. K., & Kirk, A. B. (2009). Trace iodine quantitation in biological samples by mass spectrometric methods: the optimum internal standard. *Talanta*, *79*(2), 235-242.

[9] Macedo, A. N. D., Teo, K., Mente, A., McQueen, M. J., Zeidler, J., Poirier, P., ... & Britz-McKibbin, P. (2014). A robust method for iodine status determination in epidemiological studies by capillary electrophoresis. *Analytical chemistry*, *86*(20), 10010-10015.

[10] Shelor, C. P., & Dasgupta, P. K. (2011). Review of analytical methods for the quantification of iodine in complex matrices. *Analytica chimica acta*, *702*(1), 16-36.

[11] Sitanurak, J., Inpota, P., Mantim, T., Ratanawimarnwong, N., Wilairat, P., & Nacapricha, D. (2015). Simultaneous determination of iodide and creatinine in human urine by flow analysis with an on-line sample treatment column. *Analyst*, *140*(1), 295-302.

[12] Agrawal, O., Sunita, G., & Gupta, V. K. (1999). A sensitive colorimetric method for the micro determination of iodine in marine water. *Talanta*, *49*(4), 923-928.

[13] Horstkotte, B., Suárez, R., Solich, P., & Cerdà, V. (2013). In-syringe-stirring: A novel approach for magnetic stirring-assisted dispersive liquid–liquid microextraction. *Analytica chimica acta*, *788*, 52-60.

[14] Šrámková, I., Horstkotte, B., Solich, P., & Sklenářová, H. (2014). Automated in-syringe single-drop head-space micro-extraction applied to the determination of ethanol in wine samples. *Analytica chimica acta*, *828*, 53-60.

[15] Hatch, G. L. (1984). Hypoiodous acid, iodine, and iodide determination with leuco crystal violet and N-chlorosuccinimide-succinimide reagents. Analytical chemistry, 56(12), 2238-2241.

[16] PubChem. *Oxalic acid.* https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ [access: 02/09/2018]

[17] Samcotech. *What is the difference between anion and cation exchange resins?.* https://www.samcotech.com [access: 02/09/2018]