



Mafalda Inês Álvares Ribeiro Martins da Silva

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dr^a Maria Pilar Ortega García e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR



Mafalda Inês Álvares Ribeiro Martins da Silva

Dados da Estudante:

- Mafalda Inês Álvares Ribeiro Martins da Silva
- N° de estudante: 2011148979;
- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;
- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – 5º Ano;
- Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar;
- Duração: 2 meses e meio;
- Orientação pela tutora: Dr^a Maria Pilar Ortega García.

Entidade onde teve lugar a realização do estágio:

- Consorci Hospital General Universitari de València; València, Espanha.

Índice

1. Introdução.....	4
2. Nutrição Artificial.....	5
3. Medicamentos em Investigação	9
3.1. Investigação pré-clínica.....	9
3.2. Investigação Clínica	12
4. Farmacocinética Clínica e Monotorização Farmacoterapêutica.....	13
5. Centro de informação a Medicamentos.....	14
6. Farmacotecnia	17
7. Formações.....	19
8. Conclusão.....	20

I. Introdução

Enquanto estudante do 5º ano do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas comecei no dia 18 de Janeiro de 2016 a realizar um estágio de dois meses e meio em Farmácia Hospitalar, no Hospital General Universitario de Valência.

O estágio foi rotativo, uma vez que estagiei em diferentes serviços. Os estagiários foram divididos em vários grupos que se separaram pelas diferentes áreas de trabalho. Estive na área de Nutrição Artificial de 18 de Janeiro a 7 de Fevereiro de 2016, sob a tutela do Dr. Ezquiel Martí. De 8 a 14 de Fevereiro estive em Farmacocinética Clínica e Monitorização Farmacoterapêutica. De 15 a 21 de Fevereiro estive em Investigação Pré-Clínica de medicamentos, onde acompanhei alguns estudos laboratoriais *in vitro* orientados para o estudo de potenciais alvos farmacológicos e para o desenvolvimento de novos fármacos. De 22 a 28 de Fevereiro estive em Ensaio Clínicos de Medicamentos onde tive oportunidade de aprender sobre toda a metodologia da investigação clínica, bem como a respetiva legislação vigente. Nesta área respeitante aos medicamentos em investigação o farmacêutico supervisor é o Dr. Javier Milara. De 29 de fevereiro a 13 de Março estive na área CIM (Centro de Informação de Medicamentos), onde realizei várias atividades, particularmente relacionadas com atenção farmacêutica a pacientes externos, tendo como farmacêutica adjunta responsável a Dra. Pilar Ortega. Por último, estive em Farmacotecnia e Dispensa Farmacêutica de 13 a 30 de Março, estando a cargo do farmacêutico adjunto Dr. Alejandro Sesé. Nesta área, a principal tarefa que realizei foi elaboração de formas farmacêuticas.

Pretendo com este relatório resumir o que vi, o que fiz e o que aprendi no hospital, bem como comentar e avaliar esta experiência.

2. Nutrição Artificial

Há muitas pessoas que por terem problemas de deglutição (disfagia) e/ou por terem disfuncionalidades no trato gastro-intestinal (obstrução, síndrome do intestino curto, fístulas esofágicas, fístulas gástricas, síndromes de malaabsorção, cólon irritável, etc.) têm que recorrer necessariamente à nutrição entérica ou parentérica, para que o aporte de nutrientes artificial permita manter os seus níveis fisiológicos vitais. A nutrição parenteral permite introduzir na corrente sanguínea os macro e micronutrientes que estão em falta, através dum cateter que pode ser administrado por via periférica ou central. À partida, a nutrição parenteral está indicada para situações em que não haja mesmo nenhuma outra fonte de nutrientes alternativa, uma vez que esta acarreta riscos de infeções e tem um custo mais elevado. Se o trato gastrointestinal do paciente está a funcionar é preferível recorrer sempre à via entérica em detrimento da parentérica. Por sua vez, a nutrição entérica consiste na administração de nutrientes parcial ou totalmente digeridos (fórmulas quimicamente definidas) através do tubo digestivo, ora pela boca ora por sonda. Também existe a administração por via oral de dietas líquidas de composição definida (produtos comerciais), seja como dieta total ou como complemento de uma dieta oral insuficiente.

Neste âmbito a intervenção do farmacêutico é muito importante, pois é também a si que lhe compete analisar diariamente o curso clínico do paciente, a sua evolução, os resultados da análise de alguns parâmetros bioquímicos, e mediante a sua interpretação, ajustá-los sempre que necessário. Assume também a responsabilidade de ir visitar o doente, para que possa acompanhar o seu decurso, particularmente quando a consulta presencial permite recolher informação que pode influenciar a interpretação de alguns dados cruciais para cálculo da dose dos nutrientes e eletrólitos a administrar por via da nutrição artificial. É muito importante ter em conta que cada dieta deve ser personalizada para cada doente, consoante a sua situação médica e os seus hábitos alimentares. Deste modo, o farmacêutico, juntamente com médicos, enfermeiros, nutricionistas, formam uma equipa multidisciplinar que se responsabiliza pela avaliação, composição, seguimento e preparação da nutrição artificial.

Durante o período em que estivemos na área da nutrição, eu e as minhas colegas fomos acompanhadas pelo Dr. Ezquiel Martí. A primeira e principal tarefa que nos estava incumbida todos os dias era a de realizar um documento de Excel onde registávamos todas as informações atualizadas de cada dia sobre os pacientes que estavam no presente momento a receber nutrição artificial no hospital. Para o efeito, começávamos por aceder ao programa “Kare”, para imprimir a lista dos pacientes que estavam a receber nutrição artificial, naquele dia. Nessa lista os pacientes estavam agrupados de acordo com o serviço onde estavam inseridos (Oncologia, Reanimação cardíaca, Patologias Digestivas, Medicina Interna, etc.), e aparecia também a indicação do seu número de história clínica, nome, quarto e cama, registo interno do HGUV (Hospital General Universitario de Valência) e o tipo de nutrição parenteral prescrita. Após imprimirmos a lista, acedíamos ao programa “Intranet”, para ter acesso a uma informação mais completa sobre o paciente, e era aí que recolhíamos todos os dados que nos permitiam preencher o tal documento de excel, que incluía os seguintes tópicos:

- A unidade de internamento do paciente (cirurgia geral, medicina interna, oncohematologia, etc.);
- O número de história clínica;
- Os apelidos;

- A indicação clínica;
- O tipo de dieta oral ou outra dieta que tenha;
- A fluidoterapia, se existente;
- A glicémia em jejum medida através de análises sanguíneas;
- A gludex, medida na enfermaria;
- Os valores de sódio;
- Os valores de potássio;
- Os valores da ureia;
- Os valores da creatinina;
- Observações que pudessem vir a ser importantes de referir, como por exemplo: "intolerância oral quase completa tanto a sólidos como a líquidos" ou "acidose metabólica grave"; alterações nos níveis de colesterol, triglicéridos, hematócrito, proteínas, albumina, entre outros; ou se queríamos fazer certos avisos, tais como "a paciente é diabética";
- As novas alterações que iam ser executadas em resposta aos resultados analíticos daquele dia.

Relativamente à glicemia, à gludex, ao sódio, ao potássio, à ureia e à creatinina poríamos um "N", caso estivesse dentro dos valores normais, ou especificávamos o valor exato se estivesse fora do intervalo. Na fluidoterapia, consoante a necessidade do paciente em causa, há varias soluções possíveis de serem administradas: Ringer, Ringer Lactato IV, Glucosalino isotónico IV com K (10 Meq/500ml), Glucosalino isotónico 1/3 IV, Fisiológico IV com Potássio 10 Meq 500ml, Fisiológico (NaCl 0.9 %), entre outros exemplos que fomos conhecendo à medida que íamos registando. Quanto à dieta e à nutrição, vimos que podia ser dieta absoluta, dieta basal ligeira, dieta líquida clara, dieta líquida completa, dieta triturada, nutrição parenteral central 60 (ou 70) estandar, nutrição parenteral central 63 diabética, nutrição parenteral 66 central individualizada, nutrição parenteral periférica 70 estandar, etc. Por vezes algumas há algumas condições clínicas que inviabilizam a deteção dos parâmetros bioquímicos, por exemplo, quando o doente está hemodializado não se consegue medir tão bem o sódio e o potássio. Também ocorria algumas análises estarem pendentes por provável contaminação da via, pelo que tínhamos que aguardar para poder atualizar a informação. Se os leucócitos, a glucose e as proteínas do líquido cefalo-raquidianos estivessem aumentadas seria caso para desconfiar de infeção.

Após o registo de todos os dados, é preciso interpretar a informação então atualizada. Por exemplo, acompanhámos um paciente cujas análises bioquímicas indiciavam hiponatremia. Este dado tem de ser especificado e por isso procurámos saber se esta era dilucional, ou seja não porque há falta de sódio mas sim porque o organismo está sobreidratado, ou se se deve unicamente à depleção deste eletrólito. Neste propósito, não só recorreremos à análise de outros parâmetros bioquímicos, como também fomos visitar o paciente em causa. Relativamente aos parâmetros bioquímicos, o hematócrito pode ser útil, uma vez que nos dá uma informação sobre os fluídos; quanto à creatinina vimos que se for o único parâmetro baixo pode indiciar desidratação; os linfócitos, e mais tardiamente as outras células, se tiverem a sua produção estiver muito diminuída podem sugerir presença de desidratação; e as proteínas também devem constituir outro parâmetro bioquímico de análise interpretativa importante, pois, por exemplo, num estado de hipoproteinémia, a pressão oncótica diminui e água passa para os tecidos provocando edema. Para complementar a informação,

na consulta, ao pressionarmos a pele do paciente, verificámos que facilmente se formavam marcas na sua pele, o que é um sinal de edema. Assim, concluímos que a hiponatremia seria dilucional, e neste caso a solução passaria por diminuir o aporte de líquidos. Assistimos também a um caso contrário em que um paciente com hiponatremia apresentava a pele seca, uma manifestação do organismo desidratado, e aí o tratamento indicado seria administração de sódio e fluidoterapia. A visita aos pacientes é muito importante para tirar certas conclusões de cariz empírico, e ver, por exemplo, se a nutrição artificial está a resultar. O farmacêutico deve analisar se as unhas e o cabelo estão quebradiços, se há edema, entre outros sinais.

Depois de atualizarmos os dados no ficheiro de Excel, o Dr. Martí analisava e mandava executar as alterações na dieta, nutrição e fluidoterapia através do programa "Nutribuin". Se estiver presente uma glicémia de 240 mg/dL (expectável num doente não diabético) a insulina administrada teria que se alterar para 24 unidades (10x maior que a glicémia). Do mesmo modo, numa nutrição diabética (glicémia de 150 mg/dL) a quantidade de insulina adequada seria 15 unidades. Esta e outras alterações que tivessem sido ordenadas como por exemplo "iniciar tolerância a líquidos" ou "suspender nutrição parenteral e iniciar central" nós acrescentávamos posteriormente na folha de Excel. Acompanhámos um paciente que tinha cancro da próstata e aprendemos que em doentes com esta condição clínica a sonda não pode ser entérica, tem que ser endovenosa. Observámos também o caso de um adolescente que tinha um síndrome de má absorção intestinal e que reingressou com uma infeção originada pelo cateter *Port-a-cath*. Nas suas análises bioquímicas constatámos que as enzimas γ -GT hepáticas estavam muito elevadas. O Dr. Martí mostrou-nos um artigo científico que explicava que a nutrição parenteral com emulsões lipídicas baseadas em ácido gordo de soja w-6 induziam doenças hepáticas, daí as alterações verificadas nas enzimas γ -GT, e como substituição devem ser usadas emulsões parenterais com óleo de peixe w-3, uma vez que revertem as alterações hepáticas induzidas pela nutrição parenteral em crianças.

Assistimos também na área da radiologia à administração de um cateter na veia cava (PICC - Peripherally inserted central catheter). A paciente em causa sofria disfagia sendo difícil de determinar a etiologia da doença. A glicémia estava mais elevada do que o esperado, tendo em conta que a sua fonte nutricional era exclusivamente artificial, e por isso foram feitos um teste com parecetamol e xulose e provas de tolerância oral à glicose para ver se a glicémia se devia a diabetes ou a questões de má-absorção. Também observámos a introdução de um cateter no estômago (PEG - Percutaneous Endoscopic Gastrostomy tube).

Entre muitos outros diversos casos, acompanhámos também o de um senhor que salivava muito devido a dificuldades de deglutição e tendo-lhe sido administrada *toxina botulinum* tipo A. O Dr. Martí explicou-nos que esta injeção mandibular *off-label* constituía a melhor alternativa para impedir a salivação, uma vez que tem efeitos inibitórios sobre as glândulas salivares sem ter os efeitos anticolinérgicos secundários (xerostomia, confusão, etc.) dos fármacos comumente usados na sialorreia (atropina, amitriplina, etc.). Por vezes, o Dr. Martí mostrava-nos radiografias de alguns pacientes, para nos ensinar a observar as sondas, e a detetar alguns aspetos, como sinais de perfuração, de inflamação, entre outros.

Esta área permitiu-me conhecer os diferentes tipos de nutrição artificial, as suas indicações, os métodos de avaliação do estado nutricional do paciente e quais os cálculos dos nutrientes requeridos. Adquiri competências para interpretar certos parâmetros bioquímicos, consolidei e fiz novas aprendizagens sobre o equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base, e aprendi sobre fluidoterapia. Por fim, ganhei também uma ideia das técnicas de preparação, controle e administração de dietas entéricas e parenterais.

SEGUIMIENTO.PARENTERAL - Microsoft Excel

7 DÍA DESDE 10/02/2016

	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	
	INDICACIÓN	DIETA ORAL	DIETA	FLUIDOTERAPIA	GLUCEMIA	GLUDEX	NA	K	UREA	CREATININA	OTROS	CAMBIOS/OBSERVACIONES	FECHA DE INICIO DE NUTRICION PARENTERAL	
2	ADHESIOLISIS. Ileoostomia funcionante.	DIETA absoluta (50)DIETA HIDRICA (41)	NUTRICION P CENTRAL 60 ESTANDAR	NO		133	148	N	N	N	HEMATOCRITO 33.7%. PROTEINAS 6,3.diuresis: 3500 SNG-300	AUMENTO INSULINA A 30. ANALITICA DÍA 15.Funciona ileostomia.	22 DÍAS DESDE 26/01/2016	
3	SDR FEBRIL. PRÓTESIS ACÓRICA. FOCO URINARIO. SINOVITIS INFLAMATORIO DE RODILLA. ENTERITIS ACTÍNICA	DIETA LIQUIDA CLARA (2)	NUTRICION P PERIFERICA 70 ESTANDAR	RESOURCE PROTEIN CHOCOLATE 200 ML D/24 RESOURCE PROTEIN FRESEA 200 ML C/24	N						Hematocrito *29.4 %	ANALITICA DÍA 15 Indico colocación de SNG	16 DÍAS DESDE 01/02/2016	
4	Laparotomía urgente por isquemia intestinal.	DIETA BLANDA (4)	NUTRICION P CENTRAL 66 INDIVIDUALIZAD A.	NO		121	115	128	5.4	84.6	N	Pendiente de traslado a crónicos; ANALITICA DÍA 13. CLORURO SODICO 30. PEDIR ANALITICA.	15 DÍAS DESDE 02/02/2016	
5	1ª DPO tras DEFENESTRACIÓN DE QUISTES HEPÁTICOS + COLECISTECTOMÍA (POLIQUISTOSIS HEPATORRENAL CON COMPRESIÓN EXTRÍNSECA DE LA	DIETA LIQUIDA CLARA (2)DIETA ABSOLUTA (50)	NUTRICION P PERIFERICA 70 ESTANDAR	FISIOLOGICO (NACL 0.9%) IV	N		N	N		89.5	1.19	Hematocrito 26.9 % Proteínas 4.6	Rebajo NP aumento dieta.	9 DÍA DESDE 08/02/2016
6	mayor (cutáneo-mucoso) de probable etiología infecciosa (el consumo de fármacos fue posterior a la afectación mucosa)	DIETA TAMIZADA (2)EVITAR ZUMOS	NUTRICION P PERIFERICA 70 ESTANDAR	NO		126		N	N	N	0.82	Calcio 8.6.Colesterol HDL 23	INSULINA 20. VER PACIENTE. HEMOS PEDIDO ANALITICA.	7 DÍA DESDE 10/02/2016
7	C. EPIDERMIOIDE TRIGONO DERECHO E-IV (PULMONARES, CEREBRALES). PDL-1 NEG. PLATINO REFRACTARIO	DIETA ABSOLUTA (50)	NUTRICION P CENTRAL 60 ESTANDAR	FISIOLOGICO (NACL 0.9%) IV	N		133	N	N	0.54		Hematocrito 34.2 %	Hipercalcemia resuelta (pendiente de PEG. 1.CALCIO 10 ML	7 DÍA DESDE 10/02/2016

040216 / 050216 / 080216 / 090216 / 100216 / 110216 / 120216 / 150216 / 160216 / 170216

10:36 17/02/2016

Imagem I – Documento excel realizado diariamente em Nutrição Artificial

3. Medicamentos em Investigação

3.1. Investigação pré-clínica

A Fundação de Investigação do CHGUV tem uma unidade de investigação clínica a nível laboratorial e foi nesta área e numa equipa de investigação, constituída maioritariamente por farmacêuticos e bioquímicos onde eu estive integrada de 15 a 21 de fevereiro de 2016.

Observei a realização de muitos estudos experimentais com base na DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica) e fibrose pulmonar, visando potenciais alvos farmacológicos. Num desses estudos comecei por observar uma máquina que consumia tabaco, com a finalidade de simular o processo normal de um indivíduo quando está a fumar, e os produtos voláteis resultantes eram condensados num líquido contido num recipiente que era recolhido para administrar posteriormente em células endoteliais pulmonares, de modo a mimetizar o efeito fisiológico induzido pelo tabaco nas mesmas, que está muitas vezes na origem da DPOC. Em seguida, vi também ser preparada uma solução de monócitos e a sua posterior contagem no microscópico, num fundo quadriculado, usando o corante do *trypan blue*, para discernir os viáveis (a branco) dos não viáveis (a azul). De seguida, na câmara asséptica foram também analisadas as células endoteliais pulmonares para verificar a morfologia. Com a maior brevidade possível, uma vez que a sua temperatura fisiológica (37°C) é diferente da temperatura ambiente (25 °C) colocaram-se as células num microscópio ligado a dois tubos (imagem 2): um com uma *flow chamber* que permitia a passagem dos monócitos previamente preparados para as referidas células, e outro com o meio de cultura (RPMI). O microscópio estava também conectado a um ecrã que projetava a imagem da passagem dos monócitos pela amostra de células.

Foram analisadas duas amostras de células no microscópio, uma com um fármaco inibidor da fosfodiesterase (potencial alvo terapêutico na DPOC) e outra amostra de controlo, sem o fármaco. O objetivo desta experiência era então verificar se a amostra com o fármaco diminuía ou não o efeito inflamatório induzido pelo tabaco. Tal era conseguido através da contagem dos monócitos que estavam fixos e não escoavam, ou seja os que aderiam às células, uma vez que quanto menos monócitos aderissem, menor a presença de proteínas de superfície (integrinas), proteínas estas que são as responsáveis pela adesão dos monócitos e que surgem expressas na presença de inflamação induzida pelo tabaco e presente na DPOC, e, portanto, maior estava a ser o efeito anti-inflamatório do fármaco e a sua possível eficácia na DPOC. Outra experiência que tive a oportunidade de assistir foi a preparação de monócitos numa lâmina para ver se expressava uma proteína (mucina 4), por imunofluorescência com anticorpos específicos para essas proteínas.

Acompanhei também um experimento que tinha como objetivo observar a influência da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) no desenvolvimento de resistência a fármacos glucocorticoides, uma vez que se suspeita que o fumo do tabaco induz stress oxidativo que pode despoletar a fosforilação dos recetores dos glucocorticoides (Gr α). Foram isolados neutrófilos *in vitro* (num meio de cultura) de indivíduos sãos e de indivíduos com DPOC. Estas células foram expostas a um estímulo inflamatório, um lipopolissacarídeo (LPS), para simular a resposta inflamatória que ocorre na DPOC. Como consequência as interleucinas (IL-8)

umentam. São administradas varias concentrações de fluticasona a ambos os neutrófilos sãos e com DPOC. É feito também um controlo de neutrófilos sãos e com DPOC, sem administração de fluticasona, com e sem LPS.

Nos neutrófilos isolados de indivíduos sãos sujeitos ao estímulo inflamatório quanto maior a concentração de fluticasona maior foi a diminuição das interleucinas. Nos neutrófilos isolados sujeitos ao estímulo inflamatório de indivíduos com DPOC as interleucinas não diminuía na presença de fluticasona. Pretende-se deste modo com esta experiência corroborar a hipótese de que na DPOC, os recetores Gr α se tornam resistentes.

Dentro das diversas experiências que presenciei, posso também enumerar uma que consistia no estudo da farmacologia das artérias da pele, uma vez que esta ainda não é bem conhecida. À amostra de células foram adicionados crioprotectores, foi congelada e depois cortada com um criostato. Posteriormente, administraram-se alguns fármacos (noradrenalina, propanolol, etc.) para analisar o seu efeito farmacológico.

Assisti à execução da técnica ELISA, para detetar se há mais ou menos mediadores inflamatórios, como as interleucinas, na presença de fármacos para a DPOC. Primeiro foram isolados neutrófilos em meio de cultura, induzido um estímulo inflamatório que levou à produção de interleucinas. Formam selecionadas duas amostras, uma com fármaco e outro sem fármaco. Extraíram-se as interleucinas de ambas as amostras e adicionaram-se aos poços numa placa ELISA onde estavam fixados anticorpos específicos para as mesmas. Quanto menor a absorvância, menos interleucinas existiam e, portanto, maior o efeito farmacológico anti-inflamatório.

Colaborei nas tarefas que se iam desenrolando no laboratório, sob supervisão da equipa de investigação na qual estive integrada, tendo preparado soluções tampão HBSS, solução de lise celular para isolamento de neutrófilos, etc. Como é visível na imagem 3, também triturei pulmões de rato no contexto de uma experiência que tinha como finalidade induzir fibrose pulmonar nas células pulmonares usando bleomicina. Previamente corámos as células com trypan blue para contar as que estavam viáveis no microscópio. Recorreu-se a um procedimento de extração de RNA para analisar a presença de determinados genes na fibrose pulmonar.

Uma vez que o prepúcio é uma pele muito elástica e vascularizada torna-se extremamente conveniente para testar certos fármacos. No âmbito desta experiência estive também a triturar prepúcio e a preparar a amostra numa solução com NaCl, gelatina e crioprotectores para levar a congelar e posteriormente ser cortada com o criostato.

Para estudos da DPOC fizemos uma extração de plasma do sangue de indivíduos com esta doença para verificar a presença de proteínas normalmente comuns na DPOC (como por exemplo a interleucina 8, colagenase, TNF- α , fator de crescimento) através da técnica ELISA. Realizámos também uma centrifugação de lavado bronquial de um doente com DPOC para obter o *pellet*, onde estão as células. Partindo do *pellet* isolamos neutrófilos para posterior extração e quantificação do RNA. Para extrair o RNA foi usado álcool e trizol, para separar a fase orgânica da fase aquosa, onde se isola o RNA. Para quantificar e verificar a pureza do RNA foi medida a absorvância a 260-280 nm. Foi usada como controlo água DPEC, livre de RNAses. Na imagem 4 é possível ver o exemplo de uma amostra pura. Pelo contrário se houvesse contaminação pelo trizol

seria possível verificar um pico em 220-260 nm e pelo álcool em 290-350 nm. Partindo do RNA o objetivo era formar cDNA para fazer uma amplificação por PCR com vista a analisar vários genes, nomeadamente os genes que codificam a fosfodiesterase e comparar a sua expressão na presença ou ausência de fármacos inibidores da fosfodiesterase.

Esta área despertou-me especial interesse. Gostei muito de perceber o contexto científico das experiências, de entender a razão de ser de cada procedimento e de ver as minhas competências no laboratório a serem desenvolvidas. Contudo, tinha a expectativa de ter uma intervenção mais dinâmica, mas compreendo que enquanto estudantes, a nossa inexperiência nos terá inevitavelmente que limitar mais ao campo da observação que ao da execução.

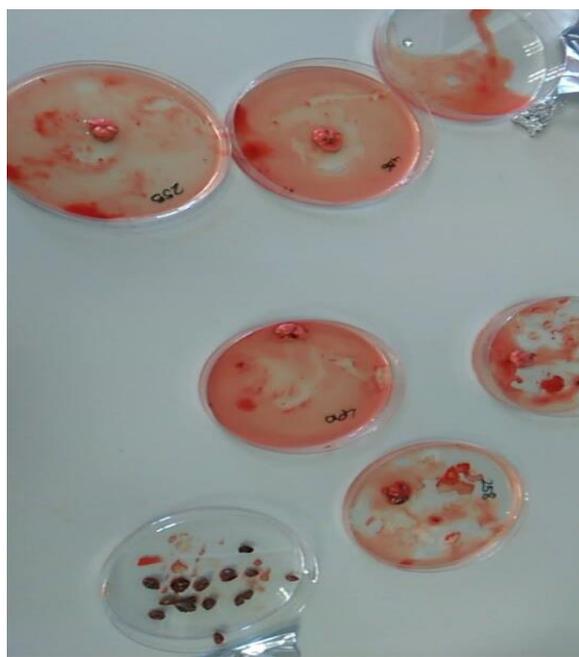


Imagem 2 – Microscópio ligado a *Flow chamber* de monócitos Imagem 3 – Pulmão de rato triturado

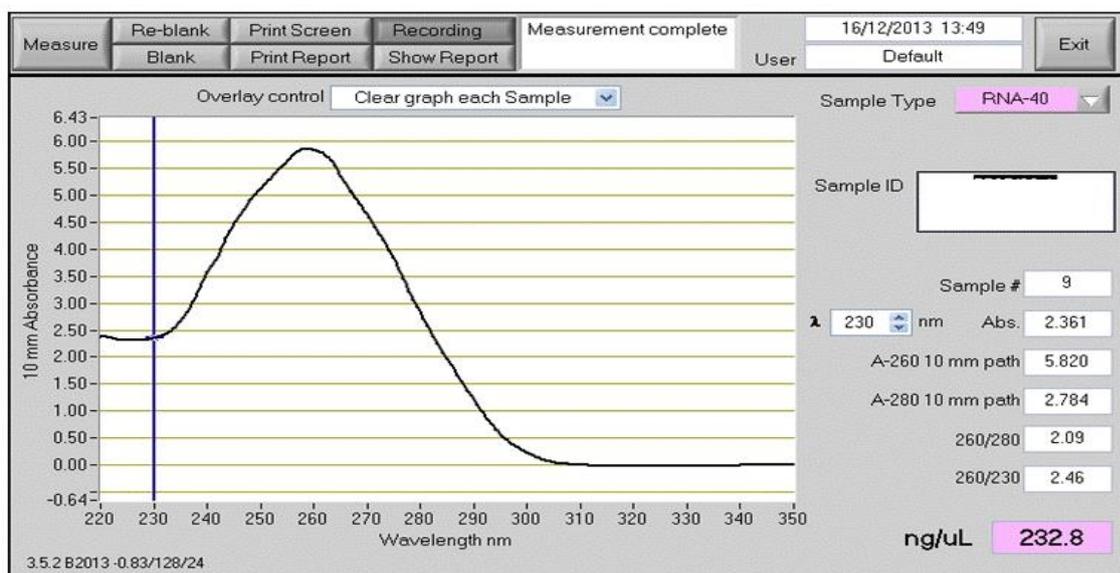


Imagem 4 - RNA nanodrop

3.2. Investigação Clínica

A investigação clínica é muito importante para o desenvolvimento de novos fármacos úteis na sociedade, tornando-se essencial garantir a qualidade, a segurança e a ética da sua utilização.

A Unidade de Investigação da Fundação do Hospital General Universitário de Valencia conta com três espaços: a área de farmácia, gestão e armazenamento da medicação do ensaio; a área de gestão de ensaios clínicos e as unidades clínicas. A área onde eu estive foi a área de gestão de ensaios clínicos, onde se realiza a gestão de toda a documentação do CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) e do Comité de Investigación Clínica e onde se são arquivados todos os relatórios e comunicações, documentos dos ensaios e de faturação. É nesta zona que se realiza o processamento informático e em papel dos contratos entre os promotores, gerência e investigador principal e a gestão dos dados clínicos respeitantes ao início, meio e fim de um ensaio clínico.

A Unidade de Investigación Clínica possui Procedimentos Normalizados de Trabalho (PNTs) elaborados pelos responsáveis da mesma unidade e que têm que ser conhecidos e cumpridos por todo o pessoal que colabora na realização dos estudos. Estes Procedimentos Normais de Trabalho constituem a descrição exata de todas as operações que integram a realização de um ensaio clínico, proporcionando aos investigadores, monitores e ajudantes de investigação as instruções exatas de atuação nas diferentes áreas da sua competência. Estes procedimentos estão agrupados em vários grupos, como por exemplo o grupo 5: “Procedimentos relacionados com a medicação em investigação” ou o grupo 3: “Procedimentos relacionados com a elaboração e avaliação ética de protocolos e folha de informação ao paciente”. As minhas principais tarefas foram essencialmente burocráticas, de arquivo e leitura de documentação, que me permitiram estar em contacto com os procedimentos, legislação e toda a estrutura de funcionamento respeitante aos ensaios clínicos.

Nesta área adquiri alguns conhecimentos respeitantes à metodologia clínica e aos processos de aquisição, gestão e distribuição de medicamentos em investigação clínica. Observei como se estrutura o desenho de um protocolo de ensaios clínicos e de como é feita a sua avaliação. Ganhei também alguma perceção de como o serviço de farmácia está envolvido no processo de atuação dos comités éticos de investigação clínica e da legislação vigente relacionada com a investigação clínica.

4. Farmacocinética Clínica e Monitorização Farmacoterapêutica

Na área da Farmacocinética lemos artigos sobre a monitorização de alguns antibióticos (aminoglicosídeos e vancomicina), sobre a otimização dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos e respetivas recomendações para aumentar a efetividade, prevenir a toxicidade e a multiresistência. Ficámos com algumas noções da influência de alguns fatores fisiopatológicos na Farmacocinética e a relação entre a concentração plasmática e a resposta farmacológica, que pode ser concentração-dependente ou tempo-dependente, consoante a substância ativa em causa.

Foi-nos falado também um pouco da existência de certos modelos e métodos de estudo farmacocinéticos, bem como de alguns programas informáticos para aplicações farmacocinéticas. Um desses programas funciona através de fórmulas de farmacocinética que relacionam os níveis de fármaco circulantes com a dose que está a ser administrada. Estas informações são posteriormente registadas e associadas à história clínica do paciente, sendo necessário também incorporar uma série de dados como o nome, apelidos, idade, sexo, peso, bem como os valores de creatinina, se o fármaco for eliminado por via renal. O programa também deverá incluir dados sobre a posologia, via de administração e data de início do tratamento. Graças a estes dados o programa mostra graficamente os níveis plasmáticos do fármaco a intervalos de tempo, os vales e os picos, e se este está a desenvolver uma atividade infra-terapêutica, terapêutica ou tóxica. Nem todos os fármacos estão submetidos a estudos de Farmacocinética e monitorização. Existe uma série de medicamentos que pelas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas não são considerados seguros, e estes sim requerem um acompanhamento mais próximo, como é o caso da vancomicina, dos aminoglicosídeos, digoxina e outros exemplos de fármacos com margem terapêutica estreita.

Constatei que a área da farmacocinética é uma responsabilidade importante do farmacêutico, que tem como principal função avaliar e controlar as concentrações plasmáticas de fármacos particularmente de estreita margem terapêutica e intervir de forma a ser alcançada a melhor curva dose-resposta para que se consiga alcançar uma individualização posológica e otimização dos tratamentos farmacológicos.

5. Centro de informação a Medicamentos

O centro de informação do medicamento é um serviço dentro da farmácia hospitalar que trata de oferecer toda informação sobre o medicamento com a finalidade de contribuir para uma seleção correta dos mesmos e promover uma terapêutica correta. A informação dos medicamentos pode estar centrada num paciente em concreto, ser parte integral da atenção farmacêutica ou estender-se a uma população ampla quando se utiliza para tomar decisões de avaliação de medicamentos tais como avaliar a sua inclusão no guia farmacoterapêutico.

Nesta área realizei múltiplas tarefas relacionadas com informação de medicamentos, principalmente elaboração de folhas de informação de medicamentos (posologia, interações, RAM, etc.) e consulta a pacientes externos.

Todas as terças-feiras tínhamos que realizar um documento com o registo de todos os carbapenemos (imipenemo, meropenem, ivanz, etc.) que estavam a ser dispensados no hospital para posteriores avaliação e validação, uma vez que estes são antibióticos de largo espectro e poderão não estar a ser empregues da maneira mais apropriada. Neste documento também incluíamos o número de história clinica, nome e idade do paciente, o número de cama, a unidade de internamento (cirurgia, cirurgia ortopédica e traumatologia, cardiovascular, neurocirurgia), a indicação, data e motivo de ingresso, datas de início e fim de toma do antibiótico, presença ou não de necessidade empírica do carbapenemos, outros antibióticos concomitantes e data de início de toma dos mesmos, e resultados do hemocultivo. Acedíamos ao programa” intranet” para ver as análises microbiológicas do paciente, e se de facto dessem negativas, concluíamos que o tratamento com antibióticos tinha sido empírico.

Os pacientes que acodem ao serviço de farmácia no hospital para ir buscar a sua medicação são geralmente aqueles que padecem de doenças crónicas e que requerem um tratamento específico com medicamentos de uso hospitalário. Entre essas patologias podemos enumerar hepatites víricas (Hepsera®, Pegasys®, Copegus®, Sovaldi®, Olysio®), artrite reumatoide e psoríase (Humira®), esclerose múltipla(Rebif®, Copaxone®, Avonex®, Apo-go®), cancro da próstata, neoplasias (Navelbine®, Nplate®, Tarceva®, Xeloda®), entre outras.

Diariamente alguns pacientes dirigem-se ao serviço de dispensa farmacêutica do hospital e trazem um dispositivo eletrónico de autoinjecção de Rebif® (interferão beta), de cor verde, indicado para a esclerose múltipla e nós tínhamos a função de conectar o aparelho ao computador e transferir os dados para verificar se o paciente andava a aderir corretamente à terapêutica. No caso de tal não se cumprir deveríamos informar o farmacêutico responsável, mas no caso de estar tudo nos conformes entregávamos ao responsável pela dispensa. Fazíamos também exatamente o mesmo procedimento para outro dispositivo electrónico de auto-injecção, chamado EasyPod®, de cor azul, que continha somatropina injetável indicada para a deficiência puberal nas gonadotropinas.





Outra tarefa que nos estava incumbida era a de fazer um documento excel onde registávamos todos os pacientes com doenças no intestino (doença de Chron, colite ulcerosa) que tomavam medicamentos biológicos (Humira, Inflectra, Entyvio, Simponi, Remicad, etc.). Neste documento tínhamos que registar o nome do paciente, o número de história clínica, o diagnóstico (se tem doença de Chron, colite ulcerosa, etc.), o fármaco que esta a tomar, a data do início do tratamento, fármacos biológicos anteriores que possa ter tomado, o motivo da alteração no medicamento ou na dose, que podia ser ora por perda de eficácia, por falta de resposta, por psoríase secundária, entre outras justificações. Para além dos medicamentos biológicos também tínhamos que fazer exatamente o mesmo registo mas para os medicamentos para a hepatite C (Harvoni), que estavam a ser dispensados no hospital. De seguida arquivámos as folhas de dispensa de medicamentos para a hepatite das unidades digestiva ou infecciosa nos *dossiers* respetivos.

Por vezes, fazíamos também consultas de aconselhamento a pacientes externos para ensiná-los a tomar a medicação. Como exemplo, houve um caso de uma paciente que se dirigiu ao serviço de dispensa farmacêutica solicitar Capecitabina e de seguida recebemo-la em consulta para explicar que tinha que tomar 3 comprimidos ao pequeno-almoço e 3 comprimidos ao jantar, lavando sempre bem as mãos, preveni-la de que pode ter vômitos e diarreia e ficar com as mãos e os pés secos e roxos, aconselhando a tomar metoclopramida 30 minutos antes das refeições e a hidratar-se mais e pôr creme e protetor respetivamente para se precaver das situações anteriores. Advertimos também que no caso de febre ser superior a 38 graus o paciente deveria acudir à urgência, pois poderá haver uma infeção. Alertámos também para a possibilidade de surgir sangue na urina e as fezes se tornarem negras. Constatei que é importante aplicar técnicas básicas de entrevista e de obtenção da informação relacionada com o tratamento farmacológico seguido pelo paciente. Outra tarefa que

assumimos foi a de confirmar se as vacinas do plano de vacinas que foram pedidas pelo Hospital ao Serviço de saúde pública correspondem ao que foi efetivamente recebido. Deste modo, analisávamos os e-mails que incluíam os dados do que foi recebido (substância ativa, nome comercial, lote, unidades) com os documentos que apresentam registado o que está em armazém e comparávamos para ver se a informação era equivalente e se estava tudo em ordem.

Era também da nossa responsabilidade preencher certos documentos de Autorização de Dispensa de Medicamentos Bimensual ou Dispensa para mais de 1

AUTORIZACIÓN DISPENSACIÓN BIMENSUAL

Dra. Pilar Ortega. Farmacéutica adjunta de UFPE:

CERTIFICA:

Que el Servicio de Farmacia ha aceptado la propuesta de dispensación BIMENSUAL del medicamento _____ (_____ €/mes) para el/la paciente _____ NHC: _____ SIP: _____ departamento _____ que por motivos:

_____ no puede recoger la medicación mensualmente.

Adjunto carta del paciente.

Esta autorización tiene carácter indefinido mientras se mantengan las mismas

Español (España) INSERT STD

mês, que certificam que o Serviço de Farmácia aceitou a proposta de dispensa do medicamento durante esse período de tempo, uma vez devidamente justificada. Neste formulário registávamos os dados do paciente (Número de História Clínica, nome, SIP), o medicamento em causa, o preço e os motivos pelos quais há a necessidade de dispensa para um período de tempo mais alargado, que muitas vezes são de cariz laboral, mas também se prendem com questões de deslocamento ao hospital difícil por parte do paciente. Posteriormente, tínhamos que criar avisos a nível informático a informar que essa dispensa bimensual ou de mais de um mês foi autorizada. Tínhamos também que arquivar esses documentos de autorização nos respetivos dossiers, por ordem alfabética.

Encarregámo-nos também de fazer um documento para autorizar medicamentos *off-label*, como por exemplo a fluoresceína na olitocorreia, ou o xarope de propanolol.

Outra atividade que realizamos foi a elaboração de folhas de informação ao paciente sobre o medicamento. Uma delas foi sobre o Esbriet[®] 267 mg (pirfenidona) em capsulas duras para a fibrose pulmonar idiopática, indicando a posologia, como se deve tomar, que fazer em determinadas circunstâncias, avisar o médico perante que situações, precauções e advertências, interações, efeitos adversos, conservação e caducidade. Para fazermos a pesquisa destas informações consultamos fichas técnicas dos website da EMA e da AEMPS.

Nesta área constatei que o farmacêutico tem um papel essencial, uma vez que é a pessoa mais indicada para informar e educar o paciente e incentivar à adesão à terapêutica, promovendo assim o uso racional do medicamento.

6. Farmacotecnia

Nesta área são realizadas todas as fórmulas magistrais e preparados oficinais prescritos pelo médico.

Todo o pessoal que participa na elaboração deste tipo de medicamentos deve seguir as respetivas normas corretas de elaboração e controlo e garantir que as formulações são elaboradas de forma segura, eficaz e eficiente.

Para preparação das formas farmacêuticas utilizávamos o programa *Parcelso*, no qual registávamos as fórmulas, as quantidades totais e por produto, o médico prescriptor, o farmacêutico responsável, o método de elaboração, etc. Obtínhamos uma folha com o procedimento normalizado do trabalho para a elaboração do preparado em questão e posteriormente armazenávamos essa folha no respetivo *dossier*, com o numero de registo do laboratório, e apontávamos a preparação que tinha sido realizada, a quantidade, a data de elaboração, o serviço responsável e o respetivo número de registo no livro receituário que se encontra no laboratório. Uma vez pronto o preparado, era etiquetado, imprimindo as etiquetas através do “Programa de Etiquetas”, que incluía o nome do produto, a composição qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e excipientes de declaração obrigatória, a via de administração, o número de registo interno, a data de elaboração e de caducidade e a forma de armazenamento e a identificação do serviço farmacêutico dispensador (C.H.G.U.V.). Através do programa *Parcelso* deveríamos também imprimir a folha que contém a informação sobre o medicamento que irá ser entregue ao paciente. No caso de algumas formas farmacêuticas estéreis (como misturas intravenosas, colírios ou citoestáticos) o registo era feito em livros especiais localizados na zona pré-estéril na entrada das campanas, apontando o nome do paciente, data de elaboração, caducidade, nome do principio ativo e número de lote. Na campana, auxiliei a elaboração de gentamicina intratecal.

Algumas das fórmulas magistrais que realizamos foram:

- Xarope de Propanolol a 2% para Hemangioma
- Pasta para tratamento de aftas
- Gel viscoso para a mucosite, para o tratamento de úlceras e outras afeções orais
- Clonazepam

Também realizamos alguns preparados oficinais, tais como:

- Solução de Sulfato de Cobre
- Eosina aquosa 2%

No laboratório de Farmacotecnia é muito importante controlar todas as matérias-primas e material de acondicionamento que entram e saem do laboratório a cada momento. Deste modo, cabia-nos criar um documento onde registávamos todos os materiais novos, especificando o seu número de lote, o ano de receção e a ordem de entrada. Para registar a saída de medicamentos passávamos a informação das prescrições

em papel para o computador indicando o médico, o serviço, observações, número de história clínica, número de saída e diagnóstico.

Outra tarefa que por vezes realizávamos era a contagem dos estupefacientes e psicotrópicos que foram dispensados em todo o mês.

A digoxina por ser um medicamento de estreita margem terapêutica exige uma monitorização mais rigorosa. Embora não estivesse relacionada com a área da Farmacotecnia, cabia-nos a função de fazer diariamente registos em documento de Excel sobre este fármaco, incluindo informação sobre o nome do paciente, sexo, idade, número de história clínica, cama, serviço (unidade de cuidados continuados, oncologia, neurocirurgia), indicação farmacêutica da digoxina (Fibrilhação auricular ou Insuficiência Cardíaca), dias a dispensar o medicamento, posologia, data de início e data final da terapêutica com digoxina, se se tratava ou não de uma nova instauração, valores de creatinina (por forma a avaliar a função renal), de potássio e por último a concentração sanguínea da digoxina, sendo que idealmente tem que estar entre 0,8 e 2,0. Obtínhamos a informação a partir do programa "Hosix.net". Este documento iria posteriormente ser avaliado pelo farmacêutico responsável que iria analisar a necessidade ou não de reajuste posológico.

7. Formações

Todas as sextas-feiras, na unidade de farmácia do Hospital General de Valência, existem formações sobre medicamentos recentemente introduzidos no mercado. Nestas formações são explicadas todas as características do medicamento, a indicação, as reações adversas mais frequentes, a posologia, as interações, algumas precauções a ter, o modo de administração, e particularmente, são realçadas as vantagens que este novo fármaco pode apresentar relativamente aos fármacos já existentes no mercado com a mesma indicação clínica. Como exemplo tivemos uma formação sobre dois tipos de insulina novos no mercado (degludec e glargina), com semi-vidas longas, permitindo uma menor frequência de administrações, uma posologia mais confortável para o paciente e consequentemente maior adesão à terapêutica. Assistimos também a várias formações sobre anticorpos monoclonais, tais como o Obinutuzumab.

Considerarei uma mais valia poder estar presente nestas formações uma vez que passei a saber mais sobre certos medicamentos e respetivas características dos quais ainda não tinha quaisquer conhecimentos.

8. Conclusão

O balanço que faço destes dois meses e meios a realizar Farmácia Hospitalar no Hospital General de Valencia é bastante positivo. Foi o meu primeiro estágio nesta área, pelo que tinha muita curiosidade e vontade de ver o que me esperava. Gradualmente fui ganhando mais experiência, mais competências tanto técnicas como científicas, e agora sinto que já tenho uma ideia muito mais completa de como funciona a estrutura da farmácia hospitalar. Na universidade aprendemos algo sobre farmácia clínica, mas só um estágio como este me deu a oportunidade de ver qual a sua aplicação prática no dia-a-dia e de como é ao fim e ao cabo o funcionamento interno deste serviço.

Fiquei satisfeita de constatar o quão valioso é o papel do farmacêutico no hospital. Contudo, apercebi-me também de algumas limitações no sector, o que me levou a pensar que nos tempos atuais urge a necessidade do farmacêutico ampliar o seu campo de atuação e complementar-se com os mais variados domínios da saúde, melhorando as suas competências, sempre com ambição de poder intervir mais e melhor.

O facto de neste hospital nos darem a oportunidade de experimentar várias áreas é muito enriquecedor, pois permite-nos ter uma visão mais global do papel do farmacêutico hospitalar.

Sinto-me também orgulhosa por ter feito parte de uma equipa multidisciplinar, que me pareceu sempre competente e orientada para objetivos terapêuticos bem-sucedidos, promovendo sempre o uso racional do medicamento.

Estou bastante convencida de que esta experiência foi muito construtiva e um contributo importante para o meu futuro enquanto farmacêutica.