



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Jorge Miguel do Vale Faria

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Miceleplexos: Uma Potencial Abordagem Terapêutica para o Transporte de Material Genético e Fármacos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Peixoto e Dra. Ariana Araújo e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Jorge Miguel do Vale Faria

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Miceleplexos: Uma Potencial Abordagem Terapêutica para o Transporte de Material Genético e Fármacos" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dr.^a Isabel Peixoto, da Dr.^a Ariana Araújo e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



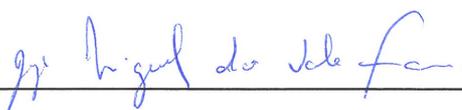
**UNIVERSIDADE D
COIMBRA**



Eu, **Jorge Miguel do Vale Faria**, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº **2013133682**, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Miceleplexos: Uma Potencial Abordagem Terapêutica para o Transporte de Material Genético e Fármacos*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este *Documento* é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na *Bibliografia*, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os *Direitos de Autor*, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de setembro de 2018.



(Jorge Miguel do Vale Faria)



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Agradecimentos

É com maior alegria e carinho que expresso os meus maiores e sinceros agradecimentos:

Ao meu Pai e à minha Mãe, que lutaram comigo as minhas batalhas, que acreditaram comigo naquilo que eu sonhava e ambicionava, ajudando-me a me tornar naquilo que sou hoje e a chegar ao final desta etapa.

Às minhas Irmãs que me apoiaram incondicionalmente durante toda esta fase da minha vida, acreditando sempre em mim e naquilo que eu era capaz.

Aos meus Sobrinhos que me fizeram rir nos momentos mais inóspitos, com um simples sorriso e abraço, dando cor a todo o meu percurso.

A alguém muito especial, que me ajudou quando eu mais precisei, nos momentos altos e baixos desta fase da minha vida.

Às minhas Amigas e restantes colegas, que riram, choraram, *stressaram* junto comigo nestes 5 anos de aprendizagem, tornando-os inesquecíveis.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, por me ter dado a oportunidade de conhecer o mundo da investigação científica e por me ter ajudado e orientado, com muita simpatia, na realização da presente Monografia.

À investigadora Mariana Magalhães e a todos os restantes colegas e investigadores do departamento de *Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*, por me terem acolhido nestes últimos anos e me terem transmitido grandes conhecimentos e experiências.

À Dr.^a Isabel Peixoto e a toda restante equipa técnica *da Farmácia Nunes de Sá*, nomeadamente à Dr.^a Madalena Nunes de Sá, que me receberam no estágio de braços abertos e me concederam únicos saberes.

À Dr.^a Ariana Araújo e a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do *Hospital da Senhora da Oliveira, E.P.E.*, pela confiança depositada em mim e por toda a sabedoria que me foi instruída e transmitida durante o estágio.

Por último, e não menos importante, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que me proporcionou 5 anos de inigualável formação, quer académica, quer pessoal.

Índice

Parte I: Monografia

Abreviaturas-----	10
Resumo-----	11
Abstract-----	12
1. Introdução-----	13
2. Miceleplexos-----	14
2.1. Definição-----	14
2.2. Estrutura-----	14
2.2.1. Copolímeros Anfífilos-----	14
2.2.1.1. Poloxameros e Poloxaminas-----	14
2.2.1.2. Polímeros Catiónicos-----	15
2.2.1.2.1. Polímeros Catiónicos Naturais -----	16
2.2.1.2.2. Polímeros Catiónicos Sintéticos -----	16
2.3. Métodos de Preparação-----	17
2.3.1. Preparação da Micela Polimérica conjugada com o Polímero Catiónico-----	18
2.3.1.1. Copolímero Anfífilico + Polímero Catiónico---	18
2.3.2. Incorporação do Fármaco-----	18
2.3.2.1. Dissolução Direta-----	18
2.3.2.2. Diálise-----	19
2.3.2.3. Emulsão Óleo/Água -----	19
2.3.2.4. <i>Salting-out</i> -----	20
2.3.2.5. <i>Dry-down</i> -----	21
2.3.3. Incorporação do Material Genético-----	21
2.4. Caraterização Físico-Química-----	22
2.4.1. Tamanho de Partícula, Índice de Polidispersão e Morfologia -----	22
2.4.2. Potencial Zeta-----	23
2.4.3. Concentração Micelar Crítica-----	23
2.4.4. Composição-----	24
2.5. Algumas aplicações terapêuticas-----	24
2.6. Perspetivas Futuras-----	29
3. Conclusão-----	30
4. Bibliografia-----	31

Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

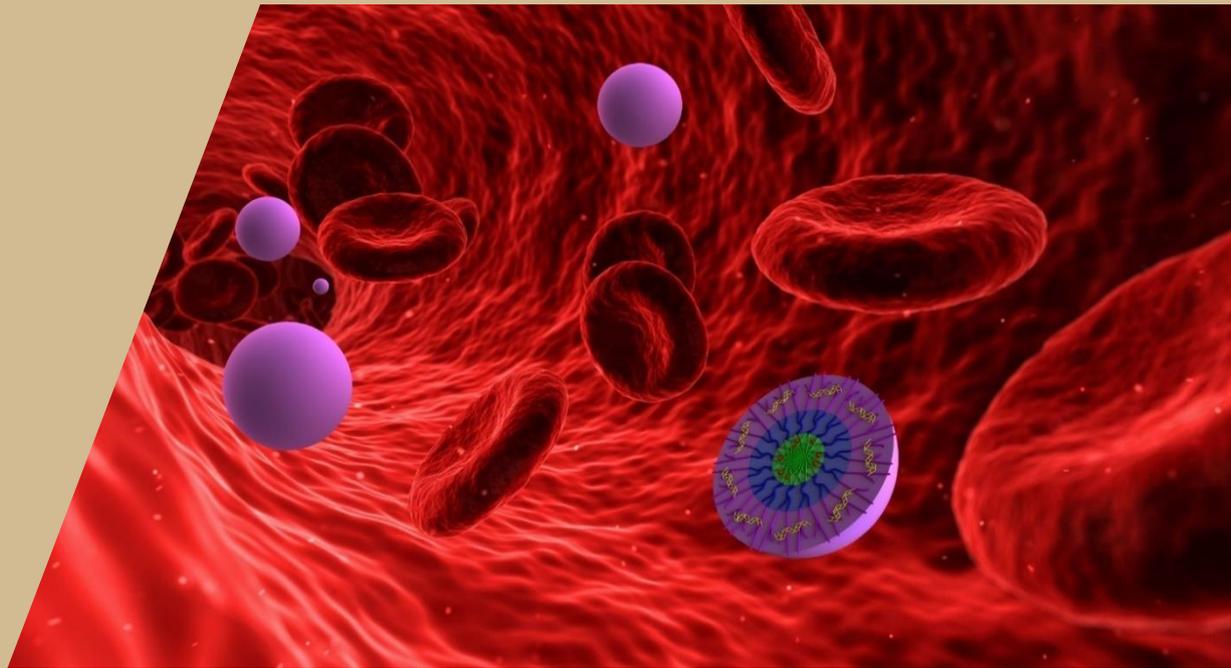
Abreviaturas-----	37
Resumo-----	38
Abstract-----	39
1. Introdução-----	40
2. Análise SWOT-----	41
2.1. Pontos Fortes-----	41
2.1.1. Localização Geográfica-----	41
2.1.2. Organização Equipa Técnica-----	41
2.1.3. Tarefas Diárias-----	42
2.1.3.1. Atendimento ao Público-----	42
2.1.3.2. <i>Backoffice</i> -----	43
2.1.3.2.1. Gestão de <i>Stocks</i> -----	43
2.1.3.2.2. Gestão de Encomendas-----	43
2.1.3.2.3. Faturação-----	44
2.1.4. Metodologia <i>KAIZEN</i> -----	45
2.1.5. Dinamização Ativa -----	45
2.1.6. Serviços Diferenciados-----	46
2.1.7. Espaço Animal-----	46
2.1.8. ValorMED-----	47
2.2. Pontos Fracos-----	47
2.2.1. Revisão da Medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico -----	47
2.2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados-----	48
2.3. Oportunidades-----	49
2.3.1. Grupo de Compras-----	49
2.3.2. Acompanhamento Cosmético e Dermocosmético-----	49
2.3.3. Ações de Sensibilização nas Escolas-----	50
2.4. Ameaças-----	50
2.4.1. Alteração e Atualização dos Preços dos Medicamentos -	50
2.4.2. Cartão Saúde-----	51
3. Casos Clínicos-----	52
3.1. Caso 1-----	52
3.2. Caso 2-----	52
4. Conclusão-----	54
5. Bibliografia-----	55
Anexos -----	57

Anexo I -----	I
Anexo II -----	II
Anexo III -----	III
Anexo IV -----	VIII
Anexo V-----	XIII
Anexo VI -----	XIV
Anexo VII -----	XVI
Anexo VIII -----	XVII

Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas-----	59
Resumo-----	60
Abstract-----	61
1. Introdução-----	62
2. Análise SWOT-----	63
2.1. Pontos Fortes-----	63
2.1.1. Sistemas de Distribuição do Medicamento-----	63
2.1.1.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária-----	63
2.1.1.2. Distribuição Tradicional/Clássica-----	64
2.1.1.3. Armazém Avançado de Antibióticos e Eletrólitos Concentrados-----	65
2.1.1.4. Ambulatório-----	65
2.1.2. Medicamentos Sujeitos a Legislação Restrita-----	66
2.1.2.1. Hemoderivados-----	66
2.1.2.2. Psicotrópicos e Estupefacientes -----	67
2.1.3. Preparação de Medicamentos Estéreis-----	67
2.1.3.1. Misturas para Nutrição Parentérica-----	67
2.1.3.2. Preparação de Citotóxicos-----	69
2.2. Pontos Fracos-----	70
2.2.1. Ruturas de <i>Stock</i> de Medicamentos-----	70
2.2.2. Receitas Eletrónicas em Dispensa de Ambulatório---	70
2.3. Oportunidades-----	71
2.3.1. Unidade Regional de Farmacovigilância-----	71
2.3.2. Ensaio Clínicos-----	72
2.3.3. Formação-----	72

2.4.	Ameaças-----	73
2.4.1.	Compras Centralizadas/Aggregadas de Medicamentos-----	73
3.	Conclusão-----	74
4.	Bibliografia-----	75
Anexos-----		78
Anexo I -----		XVIII
Anexo II -----		XVIII
Anexo III -----		XIX
Anexo IV -----		XX
Anexo V-----		XXI
Anexo VI -----		XXI
Anexo VII-----		XXII
Anexo VIII -----		XXIII
Anexo IX -----		XXIV
Anexo X -----		XXV
Anexo XI -----		XXVI
Anexo XII -----		XXVII
Anexo XIII -----		XXVIII
Anexo XIV -----		XXIX
Anexo XV -----		XXXIII
Anexo XVI -----		XXXIV



Parte I

MICELEPLEXOS: Uma Potencial Abordagem Terapêutica para o Transporte de Material Genético e Fármacos

Abreviaturas

CDI: N,N-Carbonildiimidazol	RES: Sistema Reticuloendotelial
CMC: Concentração Micelar Crítica	RMN: Ressonância Magnética Nuclear
CSCs: <i>Cancer Stem Cells</i>	RNA: Ácido Ribonucleico
DLS: <i>Dynamic Light Scattering</i>	SEM: Microscopia Eletrónica Varrimento
DNA: Ácido Desoxirribonucleico	siRNA: <i>Small interfering RNA</i>
DOC: Docetaxel	TEM: Microscopia Eletrónica Transmissão
DOX: Doxorubicina	TFPI-2: Inibidor da Via do Fator Tecidual-2
DSC: Calorimetria Diferencial Varrimento	TGA: Termogravimetria
ELS: <i>Electrophoretic Light Scattering</i>	THF: Tetrahidrofurano
EO: Óxido de Etileno	TsCl: <i>p</i> - Cloreto de Tolueno-sulfonilo
FDA: <i>Food and Drug Administration</i>	
FT-IR: Infravermelho por Transformada de <i>Fourier</i>	
Gp: Glicoproteína-P	
HeLa: Células Humanas Carcinoma Cervical	
HLB: Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico	
HNE-I: Células Humanas Carcinoma Nasofaríngeo	
HPLC: Cromatografia Líquida Alta Resolução	
miRNA: MicroRNA	
MMPs: Metaloproteinases da Matriz	
PAMAM: Poli-amido-amina	
PDI: Índice de Polidispersão	
PEI: Polietileinimina	
PLL: Poli-L-Lisina	
PO: Óxido de Propileno	
PZ: Potencial Zeta	

Resumo

Nos últimos anos tem-se assistido a uma associação sinérgica entre a nanotecnologia e a genética, de modo a colmatar ou melhorar terapêuticas, principalmente aquelas dirigidas para o tratamento do cancro. A junção da genética com a tecnologia farmacêutica é uma atual ambição e tem sido referida em vários estudos científicos. Esta possível arma terapêutica tem tido contornos reais a partir da produção de nanossistemas capazes de transportar eficazmente o ácido desoxirribonucleico (DNA) ou o ácido ribonucleico (RNA) e fármacos. Os micleplexos são um ótimo exemplo, estes nanotransportadores organizam-se espontaneamente em ambiente aquoso para formar micelas, sendo compostos por copolímeros anfifílicos, como os poloxameros e as poloxaminas, um polímero catiónico, como a Polietileiminina (PEI), material genético e um fármaco. Devido à sua organização estrutural, o micleplexo dirige o fármaco com maior eficácia; protege o material genético da ação das nucleases e como apresenta carga positiva promoverá interações electrostáticas com a membrana, facilitando a internalização do complexo nas células por endocitose. Com este trabalho, pretende-se assim revisar os vários aspetos estruturais que compõem os micleplexos, assim como alguns métodos de preparação destes nanossistemas. Para além disso, serão abordadas as principais características físico-químicas a ter em consideração nas diferentes etapas de produção e algumas aplicações terapêuticas que têm sido exploradas com a utilização destes nanocomplexos no tratamento de algumas patologias, nomeadamente o cancro.

Palavras-chave: entrega de genes, micleplexo, nanotransportadores, polímeros anfifílicos, polímero catiónico.

Abstract

In recent years there has been a synergistic association between nanotechnology and genetics in order to fill or improve therapeutics, especially those aimed to the treatment of cancer. The connection between genetics and pharmaceutical technology is a current ambition and has been referred to in several scientific studies. This potential therapeutic weapon has had real contours from the production of nanosystems capable of efficiently transporting deoxyribonucleic acid (DNA) or ribonucleic acid (RNA) and drugs. Micelleplexes are a great example, these nanocarriers are spontaneously organized in an aqueous environment to form micelles. These are composed of amphiphilic copolymers, such as poloxamers and poloxamines, a cationic polymer such as Polyethyleneimine (PEI), genetic material and a drug. Due to its structural organization, the micelleplex directs the drug more efficiently; it protects the genetic material from the action of the nucleases and as presents positive charge, will promote electrostatic interactions with the membrane, facilitating the internalisation of the complex in the cells by endocytosis. With this work, we intend to review the several structural aspects that make up the micelleplex as well as some methods of preparation of this nanosystem. Furthermore, the main physicochemical characteristics to be taken into account in the different stages of production and some therapeutic applications that have been explored with the use of these nanocomplexes in the therapeutic of some pathologies, namely cancer.

Keywords: amphiphilic copolymers, cationic polymer, gene delivery, micelleplex, nanocarriers.

I. Introdução

A percepção de que o sucesso da terapia genética estava dependente de um vetor ou veículo capaz de entregar material genético às células, de forma dirigida, eficiente e com a mínima toxicidade, fez com que a comunidade científica levasse a cabo estudos para o desenvolvimento de possíveis nanotransportadores.

Surtem assim os vetores virais e os vetores não-virais, sendo que os primeiros, apesar de demonstrarem elevada eficiência de transfeção e alta capacidade de transposição de várias barreiras extracelulares, apresentam-se com várias limitações e problemas de segurança como oncogénese aquando da utilização de lentivírus e retrovírus e a toxicidade e imunogenicidade verificada com a utilização do vírus *Herpes simplex* (Jayant *et al.*, 2016; Magalhães *et al.*, 2018a). Com isto, os vetores não-virais tornam-se, cada vez mais, uma alternativa atraente, dado que podem colmatar alguns problemas associados ao uso de vírus e por vezes, para além de transportarem eficazmente o material genético, induzindo uma resposta mais eficiente e dirigida. Os polímeros e os lípidos são talvez as partículas mais estudadas, no campo dos vetores não-virais, e aqueles que apresentam mais dados e resultados promissores.

O foco deste trabalho irá ser um nanocomplexo desenvolvido para o transporte concomitante de material genético e de um fármaco, que é formado por um polímero anfifílico com grupos hidrofílicos de óxido de etileno (EO) e grupos hidrofóbicos de óxido de propileno (PO) e um polímero com propriedades catiónicas. O micelleplexo, assim designado, têm a capacidade de em meio aquoso se organizar numa estrutura micelar com um núcleo hidrofóbico capaz do transporte de fármacos hidrofóbicos, como a doxorrubicina (Chen *et al.*, 2018) e o docetaxel (Liu *et al.*, 2016), e uma coroa hidrofílica carregada positivamente que, através de interações electrostáticas, possui a capacidade transportar o material genético. Esta partícula, da ordem dos nanómetros, evita a filtração renal e o seu reconhecimento pelo sistema reticuloendotelial (RES), permitindo assim uma maior permanência na corrente sanguínea. Para além do referido anteriormente, protegerá o material genético da ação das nucleases intracelulares e extracelulares e da atividade endossomal (Magalhães *et al.*, 2018a).

O micelleplexo mostra-se assim, como uma “dupla nanoarma”, génica e farmacológica no combate a variadíssimas patologias, nomeadamente o cancro.

2. Miceleplexos

2.1. Definição

Nos últimos anos, os miceleplexos têm gerado grande interesse científico, na medida que se apresentam como um sistema de transporte de material genético e/ou fármacos com ação terapêutica (Pereira *et al.*, 2016). Podem ser definidos como nanopartículas poliméricas ligadas a pequenas e específicas moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA), geralmente compostas por copolímeros anfifílicos acoplados a um polímero catiónico (Magalhães *et al.*, 2018a) e um fármaco, que se organizam espontaneamente para formar micelas poliméricas com propriedades catiónicas (Chitkara *et al.*, 2016), possuindo um tamanho compreendido entre 10-100 nm (Dong *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2016).

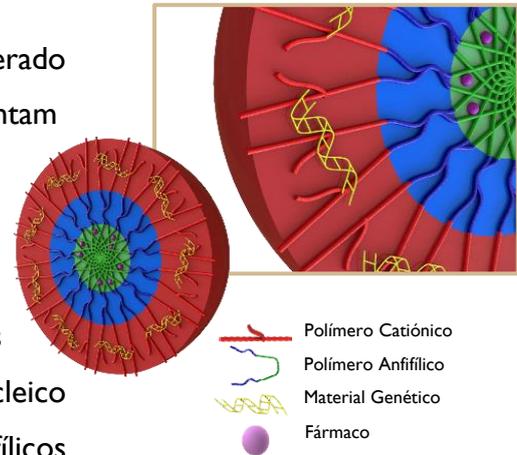


Figura 1. Estrutura do Miceleplexo

2.2. Estrutura

Como já citado neste trabalho, os miceleplexos (Fig.1) são estruturalmente constituídos por copolímeros anfifílicos, um polímero catiónico, material genético, como DNA e RNA (Almeida *et al.*, 2018; Chitkara *et al.*, 2016; Magalhães *et al.*, 2018a) e um fármaco. De seguida, irá ser feita uma abordagem mais detalhada de cada um destes constituintes.

2.2.1. Copolímeros Anfifílicos

2.2.1.1. Poloxameros e Poloxaminas

Os blocos de copolímeros anfifílicos têm a capacidade espontânea de em meio aquoso formar uma estrutura micelar, apresentando uma coroa hidrofílica e um núcleo hidrofóbico, permitindo assim, através de interações hidrofóbicas, a encapsulação de fármacos pouco solúveis em água (Alvarez *et al.*, 2012; Pereira *et al.*, 2016). De entre os copolímeros em bloco, os que mais têm levantado interesse científico para a elaboração de miceleplexos são os poloxameros e as poloxaminas.

Os poloxameros ou copolímeros tribloco, também conhecidos como Pluronic[®], são os polímeros mais utilizados e estudados para desenvolver miceleplexos. São constituídos por grupos hidrofílicos de óxido de etileno (EO) e grupos hidrofóbicos de óxido de propileno

(PO), dispostos numa estrutura tribloco A-B-A, ou seja, $EO_x-PO_y-EO_x$, em que X e Y correspondem ao número de unidades de cada composto. A variabilidade no número de unidades de EO e PO, atribui singularidades a cada Pluronic[®], nomeadamente no que diz respeito ao seu tamanho e peso molecular, ponto de fusão e conseqüentemente, capacidade de solubilização em meio aquoso, também designada como equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) (Kabanov *et al.*, 2002).

As poloxaminas, também conhecidas como Tetronics[®], possuem uma forma em X, pois são constituídas por uma unidade central de etilenodiamina e quatro braços de blocos poli-óxido de propileno e de poli-óxido de etileno (Alvarez-Lorenzo *et al.*, 2012; Fernandez *et al.*, 2008). Estes polímeros, comparados com os descritos anteriormente, possuem uma estrutura mais versátil e única que lhes proporciona uma capacidade de resposta a múltiplos estímulos (Alvarez-Lorenzo *et al.*, 2012).

O peso molecular, a relação EO/PO e o balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) das poloxaminas determinam fortemente o comportamento auto-associativo e a sensibilidade térmica. Para além disso, as condições físico-químicas do meio, particularmente o pH e a força iónica, alteram a extensão da protonação do grupo central da etilenodiamina, perturbando as interações hidrofóbicas que conduzem à auto-montagem espontânea e conseqüente formação da micela (Dong *et al.*, 2004).

Como analisado anteriormente, tantos os Plurronics[®] como os Tetronics[®], possuem a capacidade de, espontaneamente, em meio aquoso, formar micelas poliméricas através de um processo designado por micelização. Este fenómeno ocorre quando a concentração do bloco de copolímeros é superior à Concentração Micelar Crítica (CMC), existindo uma dispersão molecular dos copolímeros individuais, conhecidos como monómeros, em meio aquoso (Kabanov, Batrakova e Alakhov, 2002). Por exemplo, Plurronics[®] com um maior número de unidades de óxido de propileno (PO), possuem um menor valor de HLB, são mais hidrófobos, e possuem menores valores de CMC, o que tendencialmente leva à formação de micelas mais estáveis, com tamanhos mais pequenos e menores taxas de dissociação, verificando-se assim, um aumento destas na corrente sanguínea (Magalhães *et al.*, 2018a).

2.2.1.2. Polímeros Catiónicos

Tanto os poloxameros como as poloxaminas não possuem qualquer tipo de carga, são partículas neutras, o que impossibilita a existência de interações electroestáticas entre micela-material genético. De modo a que tal aconteça, existe a necessidade de modificar estas estruturas poliméricas através da conjugação com um polímero catiónico, o que irá permitir

que o seu grupo amina (N) interaja com o grupo fosfato (P) do DNA/RNA (Almeida *et al.*, 2018; Chitkara *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016), mediante o estabelecimento de interações electrostáticas.

A utilização deste polímero também conduz à proteção do material genético da ação das nucleases intracelulares e extracelulares e da atividade endossomal (Samal *et al.*, 2012). Por outro lado, é sabido que a membrana celular está carregada negativamente, e como tal, a existência de carga positiva do micleplexo poderá promover interações electrostáticas com a membrana, facilitando a internalização do complexo nas células por endocitose. (Magalhães *et al.*, 2018a; Samal *et al.*, 2012).

Existem assim, vários tipos de polímeros catiónicos, nomeadamente de origem natural, como o polipeptídeo Poli-L-Lisina (PLL), o quitosano e as ciclodextrinas e de origem sintética, como a polietileiminina (PEI) e os dendrímeros de poli-amido-amina (PAMAM) (Keles *et al.*, 2016; Samal *et al.*, 2012).

2.2.1.2.1. Polímeros Catiónicos Naturais

Os polímeros catiónicos naturais (Tabela 1) têm despertado grande interesse científico, nomeadamente no que diz respeito às novas aplicações terapêuticas. Apresentam-se como partículas atóxicas ou pouco tóxicas, biocompatíveis, biodegradáveis, com baixa imunogenicidade e derivadas de fontes naturais, como polissacáridos ou proteínas. Apesar das vantagens que apresentam, os polímeros catiónicos naturais são pouco eficientes na transfeção do material genético e por vezes pouco solúveis em água (Almeida *et al.*, 2018; Keles *et al.*, 2016; Samal *et al.*, 2012).

2.2.1.2.2. Polímeros Catiónicos Sintéticos

Os polímeros catiónicos sintéticos (Tabela 2) colmatam determinadas fragilidades dos polímeros supracitados, dado que permitem um melhor controlo sobre as suas propriedades. Podem ser incorporados grupos funcionais específicos que irão levar a singularidades, como por exemplo a incorporação de um grupo capaz de impedir a degradação do polímero. Estes polímeros, como a polietileiminina (PEI) e os dendrímeros de poli-amido-amina (PAMAM), apresentam uma elevada eficiência de transfeção, um objetivo claro da terapia génica, porém, são partículas com alguma toxicidade e taxas de biodegradabilidade baixas (Almeida *et al.*, 2018; Keles *et al.*, 2016; Samal *et al.*, 2012).

Tabela 1. Principais características dos Polímeros Catiónicos Naturais utilizados no transporte de material genético [Adaptado de Keles *et al.*, 2016; Samal *et al.*, 2012]

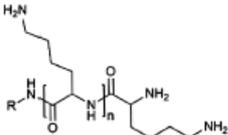
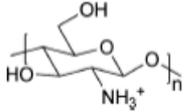
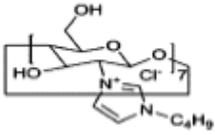
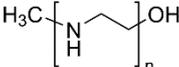
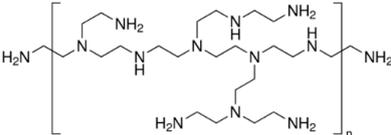
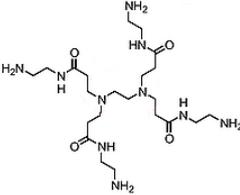
		Estrutura	Vantagem	Desvantagem
Poli-L-Lisina	Homopolímeros Aminoácido L-lisina		Biodegradável	Baixa eficiência de transfeção
Quitosano	N-acetil glucosamina e D-glucosamina		Biodegradável e digerível	Baixa eficiência de transfeção Eliminação endossomal
Ciclodextrinas	Unidades de glucose cíclica ligadas por ligação α-1,4		Biocompatível e biodegradável	Pouca solubilidade em água Dificuldade de processamento

Tabela 2. Principais características dos Polímeros Catiónicos Sintéticos utilizados no transporte de material genético [Adaptado de Keles *et al.*, 2016; Samal *et al.*, 2012]

		Estrutura	Vantagem	Desvantagem
Polietileiminina (PEI)	L-PEI: aminas secundárias		Elevada capacidade de carga e eficiência de transfeção	Elevada Toxicidade
	B-PEI: aminas primárias, secundárias e terciárias			
Dendrímeros de poli-amido-amina (PAMAM)	Núcleos de alquil-diamina e ramificações de aminas terciárias		Baixa toxicidade Alta eficiência de transfeção Facilidade de fabricação	Baixa taxa de biodegradabilidade

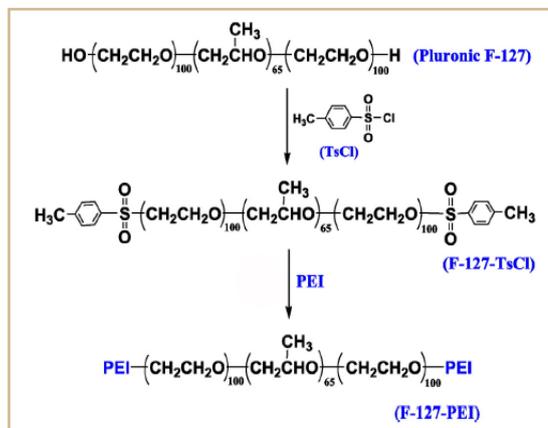
2.3. Métodos de Preparação

A preparação dos micleplexos envolve duas etapas fundamentais: uma primeira em que ocorrerá a produção e preparação da micela polimérica conjugada com o polímero catiónico [copolímero(s) anfílico(s) + polímero catiónico (+ fármaco)] e uma segunda que diz respeito à incorporação do material genético (Amjad *et al.*, 2017).

2.3.1. Preparação da Micela Polimérica conjugada com o Polímero Catiónico

2.3.1.1. Copolímero Anfílico + Polímero Catiónico

Antes de acoplarmos o material genético e, se assim for pretendido, um fármaco, torna-se essencial fazer um tratamento prévio nos polímeros. Esse tratamento dependerá dos polímeros a serem utilizados no estudo, no entanto consiste fundamentalmente na ativação do copolímero anfílico com um “agente ativador”, como N,N-carbonildiimidazol (CDI) (Nguyen *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2011) ou *p*-cloroeto de tolueno-sulfonilo (TsCl) (Liu *et al.*, 2016) para que seja possível a ligação de um polímero catiónico. Como exemplo, Liu e os seus colaboradores desenvolveram um método de ativação do Pluronic® F127 com TsCl, para a conjugação com o PEI, resultando na formação de um sistema polimérico com propriedades catiónicas e anfílicas, F127-PEI (Esq.1).



Esquema 1. Síntese F127-PEI por T. Liu *et al.*, 2016

2.3.2. Incorporação do Fármaco

2.3.2.1. Dissolução Direta

Como o próprio nome indica, esta técnica baseia-se na dissolução direta, em ambiente aquoso, do fármaco e do polímero (Gaucher *et al.*, 2010; Tyrrell, *et al.*, 2010). É uma técnica que é dirigida para polímeros moderadamente hidrofóbicos e que consiste na dissolução em excesso do fármaco modelo numa solução micelar. Assim, como acontece com os polímeros, os fármacos a serem utilizados deverão ser moderadamente hidrofóbicos, de modo a que exista fármaco disponível em solução capaz de saturar o núcleo micelar (Fig.2).

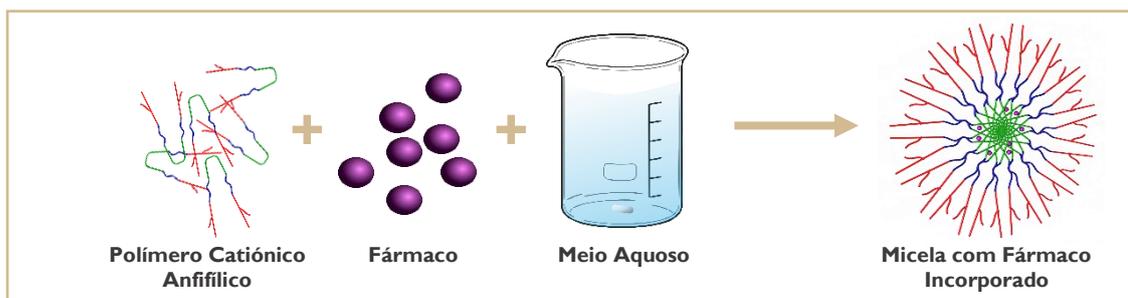


Figura 2. Dissolução Direta

2.3.2.2. Diálise

A diálise é uma técnica de preparação que envolve a utilização de solventes orgânicos, como por exemplo: o acetonitrilo, a dimetilacetamida e a acetona (Gaucher *et al.*, 2005), sendo utilizada para polímeros pouco solúveis em água (Gaucher *et al.*, 2010). Verifica-se, a partir desta técnica, a dissolução do polímero e do fármaco num solvente orgânico miscível em água, seguida pela remoção lenta do solvente através de uma membrana de diálise contra água desionizada (Almeida *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2015; Tyrrell *et al.*, 2010) (Fig.3). A escolha do solvente, de acordo com a literatura, poderá influenciar o tamanho da partícula formada (Tyrrell *et al.*, 2010).



Figura 3. Diálise

2.3.2.3. Emulsão Óleo/Água

O método de emulsão óleo/água (O/A), ao contrário da técnica referida anteriormente, recorre a solventes orgânicos imiscíveis em água, como por exemplo o clorofórmio (Almeida *et al.*, 2018) e o acetato de etilo (Gaucher *et al.*, 2005). Com esta técnica pretende-se formar uma emulsão de pequenas gotículas, na ordem dos nanómetros, de solvente orgânico que servirão como modelo para a “auto-montagem” da micela. Numa primeira fase, verificar-se-á a dissolução do fármaco e do polímero num solvente orgânico volátil imiscível (fase interna), ao qual, posteriormente, será adicionado água (fase externa). Através de agitação ou sonicação, formar-se-ão gotículas dispersas por toda a fase externa, verificando-se que o fármaco e a porção hidrofóbica do polímero se encontram confinados no núcleo da gotícula e a porção hidrofílica do polímero se estende para a fase externa, estabilizando a emulsão (Tyrrell *et al.*, 2010). Numa segunda fase, o solvente orgânico é evaporado, deixando para trás as micelas carregadas com fármaco. O principal inconveniente deste método, prende-se na dificuldade de remover o fármaco não incorporado nas micelas, o “fármaco livre”, e a evaporação total do solvente orgânico utilizado (Almeida *et al.*, 2018) (Fig.4).

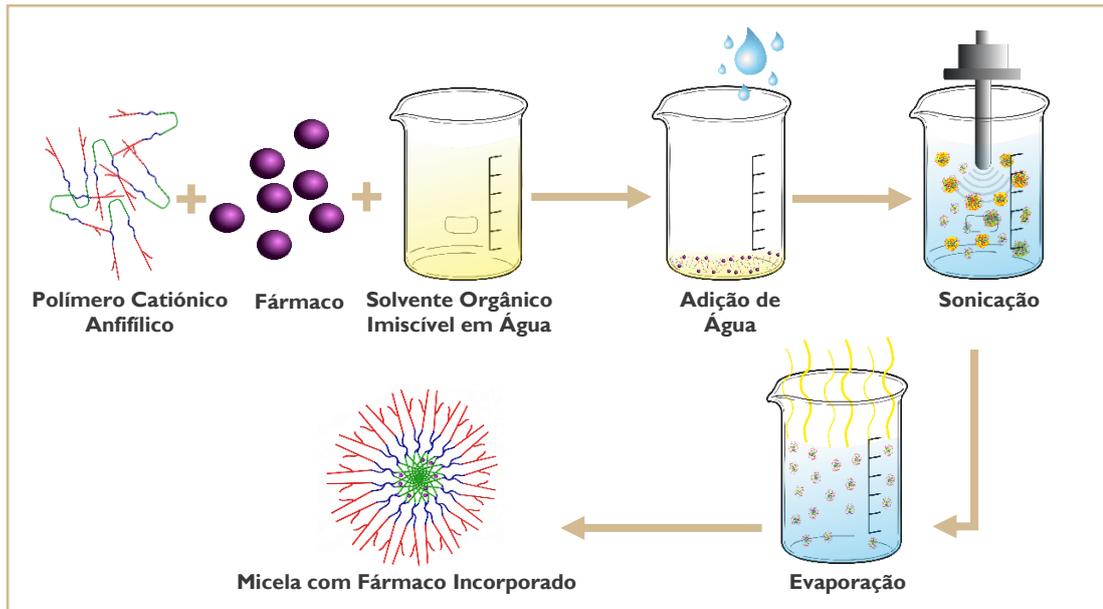


Figura 4. Emulsão Óleo/Água

2.3.2.4. Salting-out

O presente método consiste na dissolução do fármaco e do polímero num solvente orgânico miscível em água, como por exemplo o tetrahidrofurano (THF) e a acetona (Tyrrell *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2016; Zweers *et al.*, 2004). A esta solução (fase oleosa) é adicionada uma solução eletrolítica aquosa (fase aquosa) altamente concentrada, cujos sais não são solúveis no solvente orgânico (Wang *et al.*, 2016). Por agitação magnética ou sonicação, a mistura é emulsionada, mas devido à alta concentração de sal utilizada (até 60% em peso de sal) não se assiste à mistura de fases. Posteriormente, é adicionada água destilada de modo a diminuir a força iónica no eletrólito, sendo que ao mesmo tempo, os solventes orgânicos migram rapidamente para a fase aquosa e induz-se a formação das nanopartículas (Zweers *et al.*, 2004) (Fig.5).

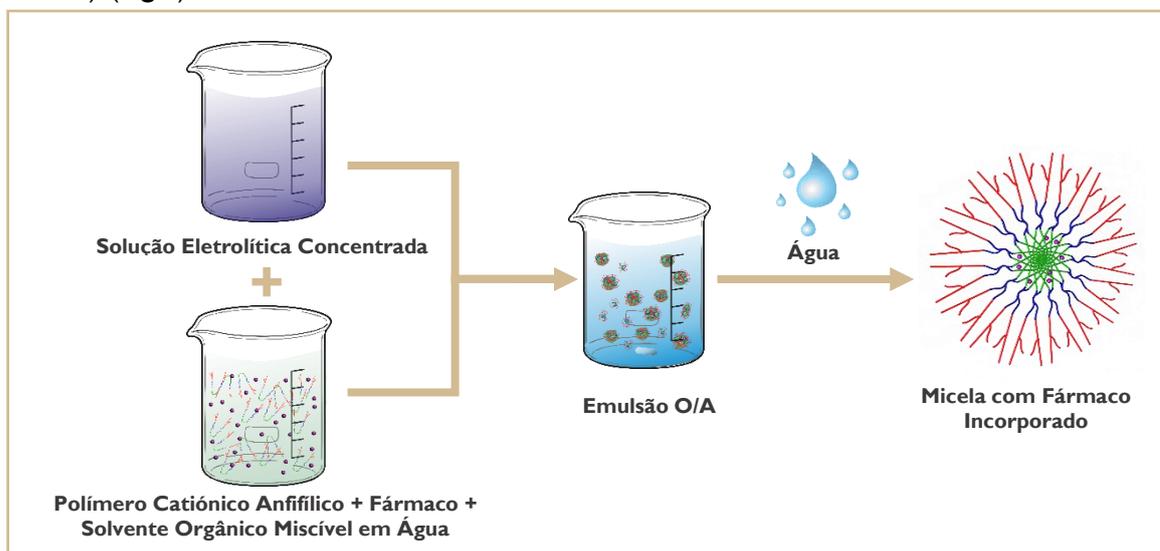


Figura 5. *Salting-out*

2.3.2.5. Dry-down

O método de *dry-down* tem por base a dissolução do copolímero com o fármaco num solvente orgânico, como o acetonitrilo, que posteriormente é removido (Liu *et al.*, 2006; Tyrrell *et al.*, 2010), normalmente com azoto, criando um filme de copolímero impregnado de fármaco. De seguida, este filme é hidratado com água tépida ou tampão sob agitação, com consequente micelização. A extensão da incorporação de fármaco é dependente do solvente utilizado para a dissolução inicial do copolímero e do fármaco, dando-se preferência a um solvente comum de solubilização, de modo a evitar a separação de fases durante o processo de evaporação. Além do referido anteriormente, é importante sublinhar que solubilidades similares do copolímero e do fármaco levarão a interações durante o período de secagem e, consequentemente, a uma maior extensão de incorporação de fármaco no núcleo hidrofóbico da micela (Liu *et al.*, 2006) (Fig.6).

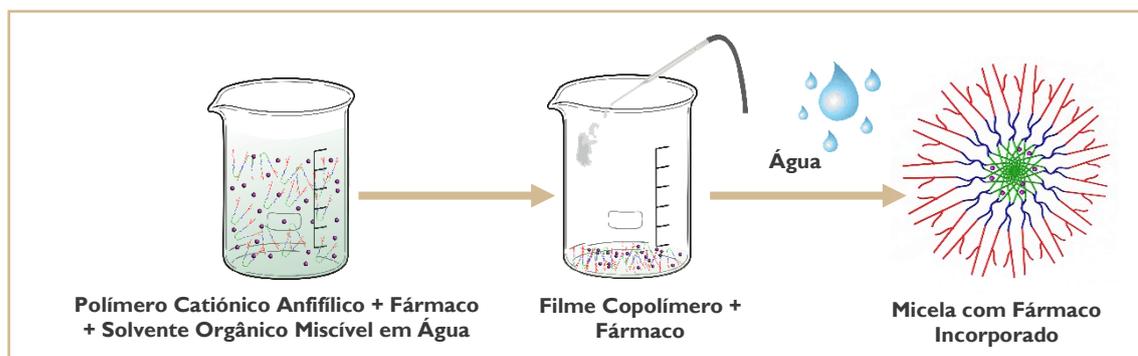


Figura 6. *Dry-down*

2.3.3. Incorporação do Material Genético

O método normalmente usado para incorporação do material genético na nanopartícula consiste na simples complexação entre as cargas negativas do material genético e as cargas positivas da nanopartícula. Esta complexação é realizada tendo em conta a estequiometria da reação, diretamente relacionado com a quantidade de grupos amina (N) presentes na micela e a quantidade de grupos fosfato (P) presentes no material genético a incorporar, como por exemplo o *small interfering RNA* (siRNA) (Kim *et al.*, 2014; Oe *et al.*, 2014) ou o micro RNA (miRNA) (Magalhães *et al.*, 2018b; Zhang *et al.*, 2015). Deste modo, consoante os diferentes rácios de N/P a utilizar, o material genético é adicionado à solução micelar previamente preparada (Kim *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2017; Oe *et al.*, 2014), formando os micleplexos.

2.4. Caraterização Físico-Química

É fundamental a caraterização físico-química dos micleplexos, em diferentes etapas do processo de síntese (Esquema 2), nomeadamente após a preparação da micela e na etapa final, após incorporação do material genético. Por um lado, esta caraterização (intermédia e final) permite-nos analisar e verificar se a construção da nanopartícula está a ser feita de acordo com o pretendido e por outro inferir poupanças económicas.



Esquema 2. Caraterização físico-química dos micleplexos nas diferentes etapas de síntese

2.4.1. Tamanho de Partícula, Índice de Polidispersão e Morfologia

O tamanho da partícula, como já referido anteriormente, é de importante relevância dado que está diretamente relacionado com o *cellular uptake* (Zheng e Yu, 2016), toxicidade e dissolução do nanossistema (Bhattacharjee, 2016). Os micleplexos apresentam-se na escala nanométrica, entre os 10-100 nm, sendo que a sua determinação é feita usualmente por *Dynamic Light Scattering* (DLS) (Bhattacharjee, 2016; Xu, 2008).

O índice de polidispersão (PDI), também designado de índice de heterogeneidade, é um índice calculado, adimensional e escalado que indica a “não uniformidade” de tamanhos existentes numa dada amostra. É calculado a partir da razão entre o peso molecular médio em massa (M_w) e o peso molecular médio em número das massas (M_n), M_w/M_n . Neste índice são considerados dois extremos [0,0-1,0], sendo que para valores 0,0 a amostra apresenta-se como altamente monodispersa e para valores 1,0 a amostra apresenta uma distribuição de tamanho de partícula muito ampla e dispersa, com várias populações polidispersas (Danaei et al., 2018).

No que diz respeito à morfologia dos micleplexos, normalmente são utilizadas técnicas microscópicas, como a microscopia eletrónica de transmissão (TEM) (Chen et al.,

2017) e a microscopia eletrónica de varrimento (SEM) (Cambón *et al.*, 2018), que nos oferece uma imagem bidimensional e tridimensional da amostra, respetivamente. Para além disso, as técnicas referidas anteriormente, também são usadas para determinação do tamanho e dispersão do micleplexo (Almeida *et al.*, 2018).

2.4.2. Potencial Zeta

O potencial zeta (PZ) ou potencial eletrocinético, é utilizado no seguimento desta temática para avaliar indiretamente a carga superficial da partícula, dado que fornece apenas evidências indiretas da natureza da carga de superfície (+/-), assumindo que os iões predominantes na dupla camada elétrica são similares em comparação com a superfície da própria partícula (Bhattacharjee, 2016). Como já referido anteriormente, é de interesse que a partícula possua carga positiva, pois essa especificidade traz a vantagem de encapsular material genético além de permitir que a partícula estabeleça interações electroestáticas com a carga negativa da membrana celular, o que irá facilitar a internalização do complexo pelas células (Magalhães *et al.*, 2018). Este parâmetro pode ser determinado, por exemplo por *Electrophoretic Light Scattering* (ELS) (Almeida *et al.*, 2018).

2.4.3. Concentração Micelar Crítica

A CMC é definida como a concentração mínima de polímero necessária para se assistir à micelização, verificando-se que em concentrações inferiores à CMC o copolímero em solução está na forma rudimentar de unímero. Contrariamente, quando a concentração do copolímero se encontra acima da CMC assiste-se a uma troca de equilíbrio dinâmico entre micelas e unímeros (Kabanov *et al.*, 2002). É um parâmetro importante a avaliar, dado que determinará a estabilidade das micelas aquando uma possível diluição. Para além disso, aferirá a concentração máxima possível de unímeros, ao qual as células serão expostas, definindo-se assim os efeitos modificadores da resposta biológica, que o próprio polímero poderá exercer sobre estas células.

São vários os processos que permitem a determinação da CMC, nomeadamente por DLS (Kabanov *et al.*, 2002), por tensiometria (Chakraborty *et al.*, 2011; Kabanov *et al.*, 2002), sendo este o mais usual, ou espectroscopia de fluorescência (Chakraborty *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2008).

2.4.4. Composição

A análise composicional de qualquer sistema torna-se relevante e imprescindível, de modo a que exista uma clara visão da eficiência da construção sequencial que eles exigem. Segundo Almeida e os seus colaboradores, são várias as técnicas utilizadas, sendo que cada uma delas dá origem a informações específicas e diversificadas. A cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), um método cromatográfico de alta sensibilidade e seletividade, é muito utilizada para quantificação, quer de fármacos, quando utilizados, quer de ácidos nucleicos. Para analisar a eficiente incorporação destes últimos no micleplexo, é ainda utilizado o retardamento em gel de agarose (Liang *et al.*, 2011). Para avaliação da estabilidade, transições polimórficas ou degradação química, recorre-se frequentemente à calorimetria diferencial de varrimento (DSC) e termogravimetria (TGA). Em termos atómicos e moleculares, poder-se-á recorrer à ressonância magnética nuclear (RMN) (Chen *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2011) que permitirá a visualização de átomos e moléculas individuais ou à espectroscopia vibracional, como Raman e Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR) (Li *et al.*, 2009) que permitirá visualizar os possíveis grupos funcionais na amostra, assim como algumas informações quantitativas.

2.5. Algumas aplicações terapêuticas

Atualmente, são vários os estudos e ensaios que envolvem o uso de micleplexos, demonstrando-se como exequíveis candidatos para o tratamento do cancro.

Caraterizado por alterações genéticas e epigenéticas, o osteossarcoma é um tumor ósseo extremamente agressivo e, infelizmente, com opções de tratamento limitadas, o que leva muitas das vezes à morte do doente. Magalhães e os seus colaboradores incidiram os seus estudos nesta patologia e produziram um micleplexo, Fig.7, constituído por um copolímero anfifílico, o Pluronic® L64, conjugado com o PEI, capaz de transportar eficazmente um *miRNA* que funciona como supressor tumoral nas células de osteossarcoma, *miRNA-145*. Os *miRNAs* são um grupo de pequenos RNAs não-codificantes que se ligam e reconhecem uma região não traduzida de um gene alvo, região 3'-UTR, levando à repressão ou degradação da tradução do RNA mensageiro. Neste estudo, o *miRNA-145* tinha como

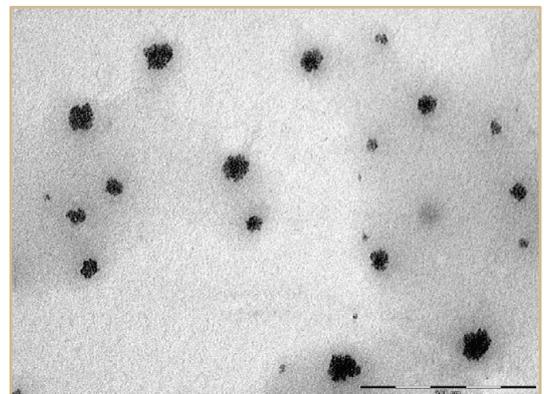


Figura 7. SEM do micleplexo L64-PEI/*miR-145* [Retirado de Magalhães *et al.*, 2018b]

alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), de modo a reprimir a sua expressão e consequente inibição da migração de células do osteossarcoma.

O grupo procedeu à ativação do Pluronic® L64 (Fig.8A.1) com cloreto de acrilóil, resultando assim um composto intermediário, Pluronic® L64 diacrilato (Fig.8A.2), pronto para ser conjugado com o PEI e formar assim, um polímero anfifílico catiónico, Pluronic® L64-PEI (Fig.8A.3), com tamanhos entre 130 e 160 nm e PZ de 25mV. O produto resultante foi caracterizado por FT-IR, como será analisado de seguida, e por estudos de RMN, indicando ambos o sucesso da síntese desta nanopartícula.

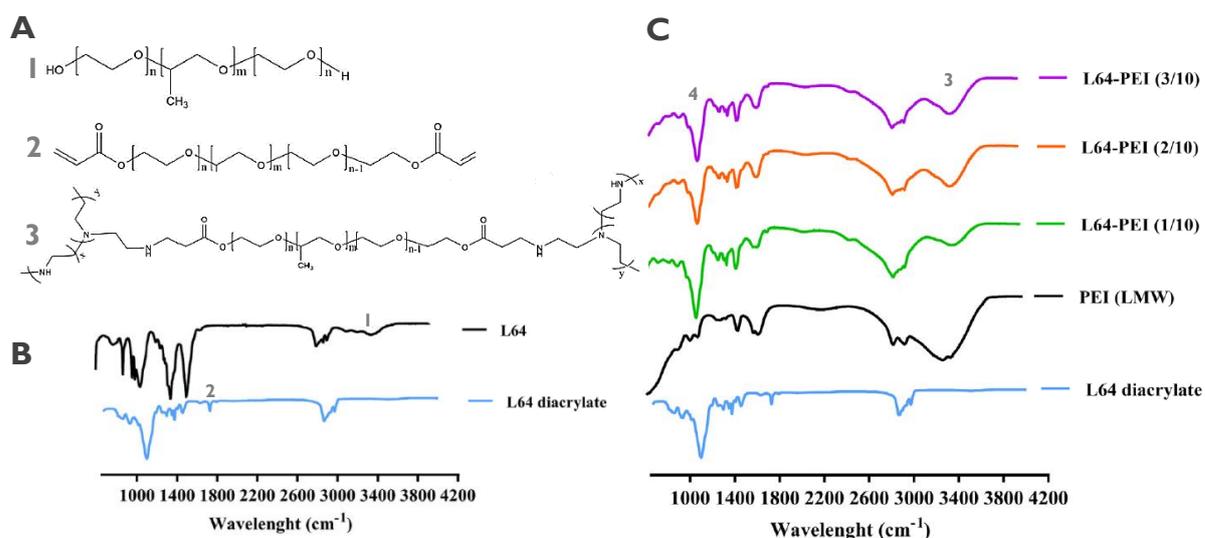


Figura 8. **A1** – Estrutura Pluronic® L64. **A2** – Estrutura Pluronic® L64 diacrilato. **A3** – Pluronic® L64-PEI. **B** – Espectro de FT-IR do Pluronic® L64 ativado e não ativado. **C** – Espectro FT-IR da comparação entre as diferentes proporções molares de L64-PEI e entre L64-PEI e os polímeros correspondentes. [Retirado de Magalhães et al., 2018b]

Na figura 8B são apresentados os espectros, obtidos por FT-IR, comprovativos do sucesso da ativação do Pluronic® L64. Como espectável, no Pluronic® ativado, a banda entre 3300 e 3600 cm^{-1} (1), característica do alongamento de grupos -O-H de Pluronic® desapareceria e daria lugar a uma nova banda, entre 1700 e 1750 cm^{-1} (2), que representa a presença de grupos acrilato. Já na figura 8C, são representados os espectros comprovativos da eficiente conjugação com o polímero catiónico. A banda entre 3200 e 3400 cm^{-1} (3) que corresponde à presença de grupos amina secundária, -NH-, de PEI e uma banda de referência entre 1100 e 1150 cm^{-1} (4), característica do estiramento de -C-OH a partir do Pluronic® ativado.

Após formação do polímero anfifílico catiónico foi feita quer a incorporação do material genético, *small RNA* (sRNA) ou miRNA-145, quer a devida caracterização e estudos *in vitro*. Pelos resultados obtidos por citometria de fluxo, Fig.9A, verifica-se que as células expostas com complexos contendo 50 nM de miR-145 promoveram, em relação aos complexos preparados com 10 nM de miR-145, uma maior percentagem de morte celular,

sendo que o mesmo efeito foi verificado para os resultados obtidos para as células transfetadas com PEI/miR-145. Assim, 48 horas após transfeção, as células MG-63 (linha celular humana de células do osteossarcoma) tratadas com os complexos L64-PEI/miR-145 e PEI/miR-145, Fig.9B, não apresentaram diferenças no número de células em apoptose inicial, mas mostram um aumento no número de células em apoptose tardia/necrose. Isto sugere que o tratamento com este miRNA pode induzir uma diminuição na viabilidade celular através da ativação de vias envolvidas na regulação de eventos apoptóticos, sendo que tais factos foram corroborados por estudos de migração celular. Com isto, torna-se possível e viável a utilização deste nanovetor, L64-PEI / miR-145, para o transporte dirigido, seguro e eficiente de miRNAs terapêuticos para o osteossarcoma, ou até mesmo para outras patologias (Magalhães *et al.*, 2018b).

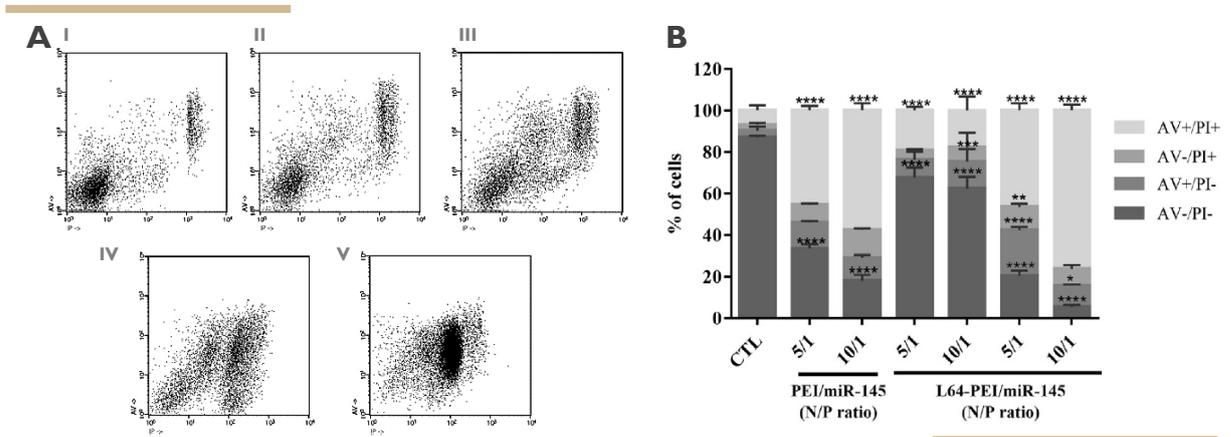


Figura 9. A – Avaliação da morte celular na linha MG- 63, após 48 h de transfeção com os complexos contendo miR-145. As células foram tratadas com PEI / miR-145 nas relações N / P 5/1 e 10/1 e L64-PEI / miR-145 nas razões N / P de 5/1 e 10/1, usando o miRNA terapêutico com uma concentração de 10 nM e 50 nM. I-Controlo, II-L64-PEI / miR-145 (10 nM) 5/1, III-L64-PEI / miR-145 (10 nM) 10/1, IV-L64-PEI / miR 145 (50 nM) 5 / 1 e V-L64-PEI / miR-145 (50 nM) 10/1. **B** – Percentagem de morte celular após 48 horas de transfeção, células coradas com Anexina V e iodeto de propídio (PI). * P <0,05, *** P <0,001 e **** P <0,0001, representam os resultados para células tratadas que diferem significativamente dos resultados obtidos para as células não tratadas (controlo). Estes dados são representativos de três experiências independentes. (Células viáveis com AV- / PI; AV + / PI- apoptose; AV-PI + necrose; AV + / PI + apoptose tardia / necrose) [Retirado de Magalhães *et al.*, 2018b]

Muitas vezes, o insucesso de uma terapêutica quimioterápica também está diretamente relacionado com a resistência das células aos fármacos, quer pela existência de bombas de efluxo, como a glicoproteína-P (Gp), quer pela ativação de vias de defesa celular anti-apoptóticas. É sabido que a autofagia celular é um processo de degradação evolutivo e conservado de componentes celulares, que sob condições limitadas de nutrientes e estímulos tóxicos poderá manter a produção de energia para sobrevivência celular. Assim, embora estejamos perante processos complexos, poder-se-á inferir que a morte das células tumorais poderá ser programada pelo bloqueio da autofagia, por exemplo com o silenciamento do gene que ativa este processo como *Beclin1*, e um fármaco antineoplásico. Chen e os seus colaboradores partiram deste princípio e desenvolveram um micleplexo capaz de transportar

shBeclin 1, e um fármaco, doxorubicina (DOX). Este micelleplexo (FPDP-DOX-*shBeclin 1*) é constituído por um copolímero anfifílico bifuncional à base de pululano (PDP), um polímero catiónico, o PEI, e ainda ácido fólico que funcionará como ligando na internalização do nanossistema, via recetor folato, presente na superfície da membrana das células. Com ensaios *in vivo*, em *Female BALB/C nude mice*, injetados com células humanas do carcinoma cervical (HeLa), foi administrado no local do tumor este nanossistema, verificando-se por um lado uma supressão mais efetiva do crescimento tumor e consequente

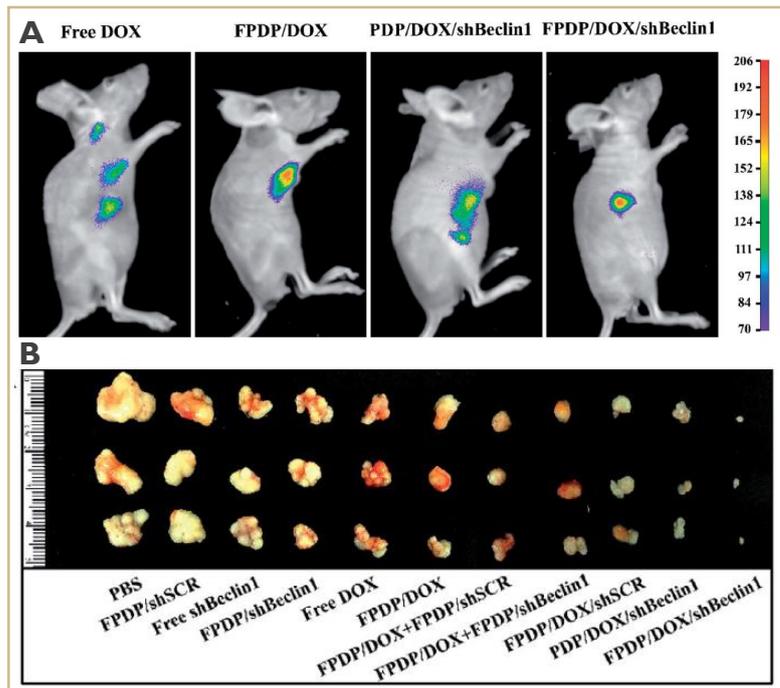


Figura 10. A – Bioimagiologia da administração *in vivo* de DOX, monitorizados por NIR fluorescence imaging system. **B** – Imagens do volume de tecido tumoral de diferentes grupos de tratamento *Female BALB/C nude mice* com HeLa. [Retirado de Chen *et al.*, 2018]

diminuição do volume tumoral (Fig.10B), comparativamente à utilização de DOX ou *shBeclin 1* separadamente e por outro lado um direcionamento mais inteligente da DOX, como poderemos ver na Fig.10A. Tal facto permitiu constatar que esta nanopartícula transportou e direcionou de forma efetiva a DOX e *shBeclin 1*, melhorando o efeito anticancerígeno da DOX através do bloqueio do processo de autofagia (Chen *et al.*, 2018).

Já Liu e os seus colaboradores incidiram os seus estudos sobre o cancro nasofaríngeo, nomeadamente na criação de um nanossistema capaz de transportar o gene que codifica o inibidor da via do fator tecidual-2 (TFPI-2), e um agente antineoplásico, docetaxel (DOC). O gene supracitado foi identificado como um gene supressor tumoral dado que codifica uma proteína que pode inibir uma variedade de proteases de serina, podendo efetivamente inibir a atividade proteolítica da família das metaloproteinases da matriz (MMPs) e inibir a invasão tumoral e as metástases (Li *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2016). Já o DOC é um fármaco usado nas terapias convencionais, capaz de induzir a apoptose de células tumorais e o crescimento tumoral, mas que tem associado vários efeitos secundários. Este nanossistema é um micelleplexo, composto por um polímero catiónico, o PEI, e um polímero anfifílico, Pluronic® F127, acabando-se por demonstrar que este nanotransportador F127-PEI-DOC-(TFPI-2) apresentou, por um lado, elevada capacidade de transfeção *in vitro*, em células humanas do carcinoma nasofaríngeo (HNE-1), e com isso um aumento significativo de mRNA e proteína

de TFPI-2 e por outro, uma entrega celular eficaz de DOC nas células HNE-I. Esta “dupla arma” demonstrou uma indução mais pronunciada da apoptose celular, mais do que com o DOC ou o TFPI-2 isolado, e ainda a diminuição da capacidade invasiva das células HNE-I, Fig. 11 (Liu *et al.*, 2016).

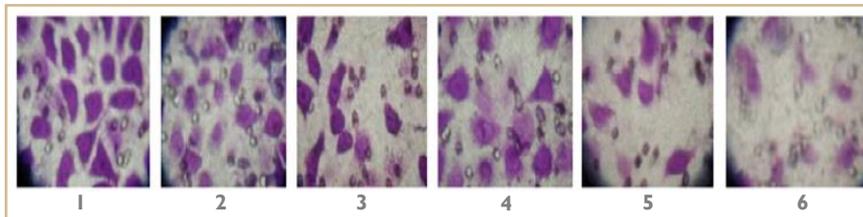


Figura 11. A influência de várias amostras na capacidade invasiva de células HNE-I. 1: controlo; 2: F127-PEI; 3: taxotere (DOC: 0,73 µg/poço); 4: F127-PEI / TFPI2 (*weight ratio*= 3; TFPI2: 5µg/poço); 5: F127- PEI / DOC (DOC: 0,73 µg/poço); 6: F127-PEI / DOC / TFPI2 (*weight ratio* = 3; DOC: 0,73 µg/poço; TFPI2: 5 µg/poço) [Retirado de Liu *et al.*, 2016]

Agora, tendo em vista a importância do gene *Notch 1*, considerado um oncogene e um

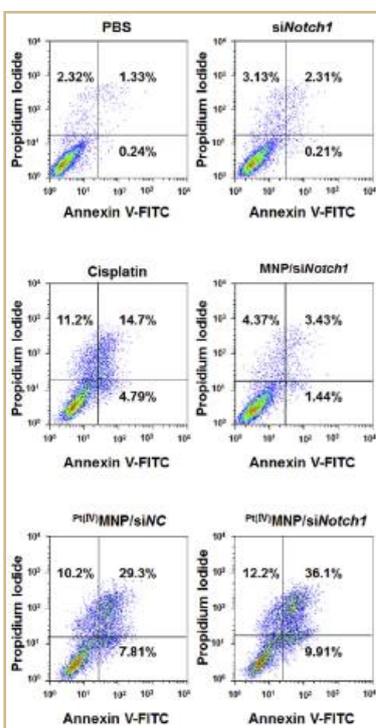


Figura 12. Apoptose de células SMMC7721 induzida por diferentes tratamentos. [Retirado de Shen *et al.*, 2015]

supressor tumoral, e a falta de eficácia e reações adversas demonstradas pelos agentes quimioterápicos à base de platina, como a cisplatina, no tratamento do carcinoma hepatocelular (HCC), Shen e os seus colaboradores desenvolveram uma forma de suprimir a sobreexpressão do gene *Notch 1*, através de *siNotch 1*, e dirigir com mais precisão a platina. Essa forma, é nem mais nem menos que um micleplexo, constituído por poli(ε-caprolactona)-poli(2-aminoetileno fosfato) (PCL-b-PPEEA) e platina(IV)-poli(ε-caprolactona)-polietilenoglicol (Pt(IV)-PCL-b-PEG), associado a *siNotch 1*: ^(IV)Pt MCP- *siNotch 1*. A utilização deste nanossistema de entrega pode aumentar acentuadamente a concentração do fármaco, neste caso a platina^{IV} nos tecidos tumorais, suprimindo o crescimento tumoral e reduzindo a incidência de *cancer stem cells* (CSCs) de uma maneira sinérgica num xenoenxerto SMMC7721, *in vitro* e *in vivo*. Através dos gráficos de citometria de fluxo apresentados

na Fig. 12, verifica-se que aquando o tratamento com o micleplexo ^(IV)Pt MCP- *siNotch 1*, 36,1% das células HCC sofreram apoptose, o que é indicativo da inibição de CSCs, mediada pela regulação negativa de *Notch 1* e concomitante aumento da sensibilidade ao fármaco à platina. No que diz respeito ao *Nocth 1*, estes investigadores elucidaram que *Notch 1* é provavelmente um alvo terapêutico eficaz em células xenoenxerto SMMC7721, mas que existe a necessidade de estudos mais intensivos, nomeadamente em outras linhas celulares de carcinoma hepatocelular e a aplicação de bibliotecas de RNA de interferência (RNAi) para uma melhor

compreensão da relação entre *Notch1* e CSCs. Apesar disso, defendem que este nanotransportador é uma ótima ferramenta no combate do cancro (Shen *et al.*, 2015).

Como se pode verificar, todos os estudos apresentados demonstram a potencialidade terapêutica dos micleplexos, chegando também todos eles à mesma conclusão: o micleplexo é um nanotransportador eficaz no transporte do material genético e de um fármaco e uma terapia alternativa futura para o cancro.

2.6. Perspetivas Futuras

A evolução tecnológica está a ocorrer agora, ocorrerá amanhã e no dia seguinte e assim sucessivamente, e com ela um avanço em outras áreas do conhecimento, nomeadamente na nanotecnologia farmacêutica e genética humana.

A introdução no mercado de terapias com base na alteração/introdução/deleção de genes acontece em 2017, com a aprovação, pela Agência Americana *Food and Drug Administration* (FDA), da 1ª terapia génica para o tratamento do cancro, a leucemia crónica aguda. Esta foi o passaporte de entrada para novas terapias do género, como se veio a comprovar com a aprovação de mais dois tratamentos com base no tratamento genético, um deles para distrofia retiniana associada à mutação RPE65 bi-alélica confirmada e uma outra para alguns tipos de linfoma não-Hodgkin.

A construção de nanossistemas de transporte inteligente e dirigido será o amanhã das terapias inovadoras. A inespecificidade celular de determinados fármacos quimioterápicos convencionais ou a falta de eficácia provocada por mecanismos de defesa tumoral adquiridos, leva ao desgaste progressivo da qualidade de vida dos doentes. Ter uma “dupla arma” capaz de dirigir de forma precisa um fármaco e destronar alguns mecanismos tumorais através da manipulação genética, fará com que alguns dos problemas supracitados sejam eliminados.

A síntese de novos polímeros biocompatíveis, quer catiónicos, quer anfílicos, assim como o aparecimento de novos fármacos e o desmistificar de novos alvos genéticos encontrados em células tumorais será o futuro e com ele a construção de novos nanossistemas de entrega de fármacos e material genético.

3. Conclusão

O desenvolvimento da presente revisão permitiu, de uma forma clara, estabelecer a importância e relevância dos micleplexos, um nanossistema promissor no tratamento de várias patologias, nomeadamente o cancro.

As terapêuticas convencionais utilizadas, hoje em dia, no tratamento do cancro são repletas de reações adversas que colocam em causa quer a adesão aos tratamentos, quer a própria qualidade de vida dos doentes. A necessidade de novas terapêuticas fez com que se trabalhe no sentido de inovar e tratar de uma forma mais segura, inteligente e individualizada.

O micleplexo tornou-se num vetor não viral com propriedades únicas e passível de ser um artefacto imprescindível de novas terapêuticas genéticas, dado que protege o material genético e o dirige eficazmente para as células alvo. Para além disso, o transporte de fármacos é viável e eficaz, tornando-o numa dupla arma terapêutica na luta contra o cancro e possivelmente outras patologias. No que diz respeito à sua síntese, as técnicas e métodos utilizados são variados, simples e adaptáveis consoante o polímero a ser utilizado, respeitando-se duas fases fundamentais: uma primeira em que ocorrerá a produção e preparação da micela polimérica conjugada com o polímero catiónico e uma segunda que consiste na incorporação do material genético. É de ressaltar ainda, a importância da caracterização do nanossistema ao longo do processo de síntese, de modo a ser verificada a construção sequencial pretendida da partícula.

Em suma, o futuro das novas terapias, passará obrigatoriamente pela genética e pela utilização de vetores não virais, como os micleplexos, e os resultados promissores dos estudos referenciados, reforçam e colmatam esta mesma ideia.

4. Bibliografia

ALMEIDA, M., MAGALHÃES, M., VEIGA, F., FIGUEIRAS, A. - Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer. **Journal of Polymer Research**. 25:1 (2018).

ALVAREZ-LORENZO, C., REY-RICO, A., SOSNIK, A., TABOADA, P., CONCHEIRO, A. - Poloxamine-based nanomaterials for drug delivery. **Frontiers in bioscience elite edition**. 337:2012 (2012) 303–305.

AMJAD, M.W., KESHARWANI, P., MOHD AMIN, M.C.I., IYER, A.K. - Recent advances in the design, development, and targeting mechanisms of polymeric micelles for delivery of siRNA in cancer therapy. **Progress in Polymer Science**. 64 (2017) 154–181.

BHATTACHARJEE, S.- DLS and zeta potential - What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**. 235 (2016) 337–351.

CAMBÓN, A., VILLAR-ALVAREZ, E., ALATORRE-MEDA, M., PARDO, A., HIRAM, B., BARBOSA, S., TABOADA, P., MOSQUERA, V.- Characterization of the complexation phenomenon and biological activity in vitro of polyplexes based on Tetronic T901 and DNA. **Journal of Colloid and Interface Science**. 519 (2018) 58–70.

CHAKRABORTY, T., CHAKRABORTY, I., GHOSH, S. - The methods of determination of critical micellar concentrations of the amphiphilic systems in aqueous medium. **Arabian Journal of Chemistry**. 4:3 (2011) 265–270.

CHEN, L., JI, F., BAO, Y., XIA, J., GUO, L., WANG, J., LI, Y. - Biocompatible cationic pullulan-g-desoxycholic acid-g-PEI micelles used to co-deliver drug and gene for cancer therapy. **Materials Science and Engineering C**. 70 (2017) 418–429.

CHEN, L., QIAN, M., ZHANG, L., XIA, J., BAO, Y., WANG, J., GUO, L., LI, Y.- Co-delivery of doxorubicin and shRNA of Beclin1 by folate receptor targeted pullulan-based multifunctional nanomicelles for combinational cancer therapy. **RSC Advances**. 8:32 (2018) 17710–17722.

CHITKARA, D., SINGH, S., MITTAL, A. - Nanocarrier-based co-delivery of small molecules and siRNA/miRNA for treatment of cancer. **Therapeutic Delivery**. 7:4 (2016) 245–255.

DANAEI, M., DEGHANKHOLD, M., ATAEI, S., HASANZADEH DAVARANI, F., JAVANMARD, R., DOKHANI, A., KHORASANI, S., MOZAFARI, M.R. - Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**. 10:2 (2018) 1–17.

DONG, J., ARMSTRONG, J., CHOWDHRY, B.Z., LEHARNE, S.A. - Thermodynamic modelling of the effect of pH upon aggregation transitions in aqueous solutions of the poloxamine, T701. **Thermochimica Acta**. 417:2 (2004) 201–206.

FERNANDEZ-TARRIO, M., YAÑEZ, F., IMMESOETE, K., ALVAREZ-LORENZO, C., CONCHEIRO, A.- Pluronic and Tetronic Copolymers with Polyglycolyzed Oils as Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. **AAPS PharmSciTech**. 9:2 (2008) 471–479.

GAUCHER, G., SANT, V.P., KANG, N., MAYSINGER, D., LEROUX, J. - Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. **Journal of Controlled Release**. 109 (2005) 169–188.

GAUCHER, G., SATTURWAR, P., JONES, M.C., FURTOS, A., LEROUX, J. - Polymeric micelles for oral drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 76:2 (2010) 147–158.

JAYANT, R.D., SOSA, D., KAUSHIK, A., ATLURI, V., VASHIST, A., TOMITAKA, A., NAIR, M. - Current status of non-viral gene therapy for CNS disorders. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 13:10 (2016) 1433–1445.

KABANOV, A.V., BATRAKOVA, E.V., ALAKHOV, V.Y. - Pluronic (R) block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. **Journal of Controlled Release**. 82:2–3 (2002) 189–212.

KELES, E., SONG, Y., DU, D., DONG, W., LIN, Y. - Recent progress in nanomaterials for gene delivery applications. **Biomater. Sci**. 4:9 (2016) 1291–1309.

KIM, Y.M., SONG, S.C. - Targetable micelleplex hydrogel for long-term, effective, and systemic siRNA delivery. **Biomaterials**. 35:27 (2014) 7970–7977.

LI, Q., HAO, X., LV, J., REN, X., ZHANG, K., ULLAH, I., FENG, Y., SHI, C., ZHANG, W. - Mixed micelles obtained by co-assembling comb-like and grafting copolymers as gene carriers for efficient gene delivery and expression in endothelial cells. **Journal of Materials Chemistry B**. 5:8 (2017) 1673–1687.

LI, X., HUANG, Y., CHEN, X., ZHOU, Y., ZHANG, Y., LI, P., LIU, Y., SUN, Y., ZHAO, J., WANG, F. - Self-assembly and characterization of Pluronic P105 micelles for liver-targeted delivery of silybin. **Journal of Drug Targeting**. 17:10 (2009) 739–750.

LI, Z., XU, Y., WANG, Q., XIE, C., LIU, Y., TU, Z. - Tissue factor pathway inhibitor-2 induced hepatocellular carcinoma cell differentiation. **Saudi Journal of Biological Sciences**. 24:1 (2017) 95–102.

LIANG, W., GONG, H., YIN, D., LU, S., FU, Q. - High-molecular-weight polyethyleneimine conjugated pluronic for gene transfer agents. **Chemical & pharmaceutical bulletin**. 59:9 (2011) 1094–1101.

LIU, J., LEE, H., ALLEN, C. - Formulation of Drugs in Block Copolymer Micelles: Drug Loading and Release. **Current Pharmaceutical Design**. 12:36 (2006) 4685–4701.

LIU, T., ZHANG, X., KE, B., WANG, Y., WU, X., JIANG, G., WU, T., NIE, G.- F-127-PEI co-delivering docetaxel and TFPI-2 plasmid for nasopharyngeal cancer therapy. **Materials Science and Engineering C**. 61 (2016) 269–277.

MAGALHÃES, M; FIGUEIRAS, A; VEIGA, F - Smart micelleplexes: An overview of a promising and potential nanocarrier for alternative therapies. In: GRUMEZESCU, A., **Design and Development of New Nanocarriers**. I. ed., Elsevier, Inc: 2018a, ISBN 9780128136270. p. 257–291.

MAGALHÃES, M., ALMEIDA, M., TAVARES-DA-SILVA, E., ROLEIRA, F.M.F., VARELA, C., JORGE, J., GONÇALVES, A.C., CARVALHO, R.A., VEIGA, F., SANTOS, A.C., FIGUEIRAS, A.- miR-145-loaded micelleplexes as a novel therapeutic strategy to inhibit proliferation and

migration of osteosarcoma cells. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 123 (2018b) 28–42.

NGUYEN, H-K., LEMIEUX, P., VINOGRADOV, S.V., GEBHART, C.L., GUERIN, N., PARADIS, G., BRONICH, T.K., ALAKHOV, V.Y., KABANOV, A.V. - Evaluation of polyether-polyethylenimine graft copolymers as gene transfer agents. **Gene Therapy**. 7 (2000) 126–138.

OE, Y., CHRISTIE, R.J., NAITO, M., LOW, S.A., FUKUSHIMA, S., TOH, K., MIURA, Y., MATSUMOTO, Y., NISHIYAMA, N., MIYATA, K., KATAOKA, K. - Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors. **Biomaterials**. 35:27 (2014) 7887–7895.

PEREIRA, P., BARREIRA, M., QUEIROZ, J.A., VEIGA, F., SOUSA, F., FIGUEIRAS, A. - Smart micelleplexes as a new therapeutic approach for RNA delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 14:3 (2016) 353–371.

RAFAEL, D., GENER, P., ANDRADE, F., SERAS-FRANZOSO, J., MONTERO, S., FERNÁNDEZ, Y., HIDALGO, M., ARANGO, D., SAYÓS, J., FLORINDO, H.F., ABASOLO, I., SCHWARTZ, S., VIDEIRA, M. - AKT2 siRNA delivery with amphiphilic-based polymeric micelles show efficacy against cancer stem cells. **Drug Delivery**. 25:1 (2018) 961–972.

SAMAL, S.K., DASH, M., VAN VLIERBERGHE, S., KAPLAN, D.L., CHIELLINI, E., VAN BLITTERSWIJK, C., MORONI, L., DUBRUEL, P. - Cationic polymers and their therapeutic potential. **Chemical Society Reviews**. 41:21 (2012) 7147.

SHEN, S., SUN, CHUN.Y., DU, X.J., LI, H.J., LIU, Y., XIA, J.X., ZHU, Y.H., WANG, J. - Co-delivery of platinum drug and siNotch1 with micelleplex for enhanced hepatocellular carcinoma therapy. **Biomaterials**. 70 (2015) 71–83.

TYRRELL, Z.L., SHEN, Y., RADOSZ, M. - Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers. **Progress in Polymer Science (Oxford)**. 35:9 (2010) 1128–1143.

WANG, Y., LI, Y., WANG, Q., WU, J., Fang, X. - Pharmacokinetics and Biodistribution of Paclitaxel-loaded Pluronic P105 / LI01 Mixed Polymeric Micelles. **The Pharmaceutical**

Society of Japan. 128:6 (2008) 941–950.

WANG, W., BALK, M., DENG, Z., WISCHKE, C., GOSSEN, M., BEHL, M., MA, N., LENDLEIN, A. - Engineering biodegradable micelles of polyethylenimine-based amphiphilic block copolymers for efficient DNA and siRNA delivery. **Journal of Controlled Release.** 242 (2016) 71–79.

XU, R. - Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. **Particuology.** 6:2 (2008) 112–115.

YU, H., ZOU, Y., JIANG, L., YIN, Q., HE, X., CHEN, L., ZHANG, Z., GU, W., LI, Y. - Induction of apoptosis in non-small cell lung cancer by downregulation of MDM2 using pH-responsive PMPC-b-PDPA/siRNA complex nanoparticles. **Biomaterials.** 34:11 (2013) 2738–2747.

ZHANG, W., SHI, Y., CHEN, Y., YE, J., SHA, X., FANG, X. - Multifunctional Pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles loaded with paclitaxel for the treatment of multidrug resistant tumors. **Biomaterials.** 32:11 (2011) 2894–2906.

ZHANG, Y., LIU, Y., SEN, S., KRÁL, P., GEMEINHART, R.A. - Charged group surface accessibility determines micelleplexes formation and cellular interaction. **Nanoscale.** 7:17 (2015) 7559–7564.

ZHENG, M., YU, J. - The effect of particle shape and size on cellular uptake. **Drug Delivery and Translational Research.** 6:1 (2016) 67–72.

ZWEERS, M.L.T., ENGBERS, G.H.M., GRIJPMA, D.W., FEIJEN, J. - In vitro degradation of nanoparticles prepared from polymers based on DL-lactide, glycolide and poly(ethylene oxide). **Journal of Controlled Release.** 100:3 (2004) 347–356.



Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nunes de Sá

Abreviaturas

ACSS: Administração Central do Sistema de Saúde

ARS: Administração Regional de Saúde

BPF: Boas Práticas Farmacêuticas

BPPMM: Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados

CCF: Centro de Conferência de Faturas

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

INE: Instituto Nacional de Estatística

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

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PNV: Programa Nacional de Vacinação

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

ValorMED: Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora de Uso Após Consumo.

Resumo

Como parte integrante do ciclo de estudos, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o estágio curricular em Farmácia Comunitária torna-se uma ferramenta útil e obrigatória para a formação de futuros farmacêuticos. Feito sob a forma de uma análise *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de seguida será apresentado o Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, referente ao estágio realizado na Farmácia Nunes de Sá, em Guimarães, que decorreu entre os meses de janeiro e abril de 2018. Serão assim abordados os pontos fortes e fracos do estágio, assim como as oportunidades e ameaças observadas no decorrer do mesmo.

Palavras-chave: farmácia comunitária, utente, farmacêutico.

Abstract

As part of the study cycle of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, the Curricular Internship in Community Pharmacy becomes a useful and required tool for the training of future pharmacists. Made in the form of a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats), a Report in Community Pharmacy will be presented, related to the training at the Pharmacy Nunes de Sá, in Guimarães, which took place between the months of January and April 2018. The strengths and weaknesses of the internship will be addressed, as well as the opportunities and threats observed in the course of it.

Keywords: community pharmacy, patient, pharmacist.

I. Introdução

A farmácia comunitária é, atualmente, um local de prestação de cuidados de saúde e não apenas um local de venda de medicamentos, esvanecendo-se a ideia da farmácia escura, associada ao tratamento de efemeridades das antigas boticas.

O utente de hoje, dirige-se à farmácia para ser aconselhado, para controlar e prevenir de determinadas patologias.

Segundo os dados publicados em 2017 pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2016 existiam 2 892 farmácias comunitárias e 193 postos farmacêuticos móveis espalhados por todo o continente e ilhas. (diminuindo assim o número de utentes nas Unidades de Urgência Hospitalar) (1). Independentemente da sua localização geográfica, estas estruturas asseguram a acessibilidade ao medicamento e à sua qualidade, visando sempre o interesse e o bem-estar do utente e da comunidade em que se insere.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária torna-se fundamental na vida profissional de qualquer farmacêutico, daí a sua necessidade de estar incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pois oferece a oportunidade de consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica em contexto de prática profissional, assim como a aquisição de novas competências, essenciais para o exercício da atividade farmacêutica.

O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, que decorreu entre os meses de janeiro e abril de 2018, foi feito na Farmácia Nunes de Sá, em Guimarães, sob orientação da Dr.^a Madalena Nunes de Sá (proprietária e diretora técnica) e da Dr.^a Isabel Peixoto (coordenadora dos estágios da presente farmácia), sempre com a colaboração de toda a equipa técnica.

A elaboração do presente relatório contempla assim uma abordagem aos pontos fortes e fracos do estágio, e às oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa, sendo que se encontra estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização Geográfica

A Farmácia Nunes de Sá (Fig.1), está localizada na Rua João Paulo II, em Fermentões, no concelho de Guimarães. Encontra-se na face da estrada nacional N101, estrada essa que é uma das principais vias de ligação entre Guimarães e Braga. Situada a 3 minutos, de carro, do Hospital Senhora



Figura 1. Logótipo da Farmácia Nunes de Sá

da Oliveira, é uma das farmácias eleitas pelos utentes quando saem deste para adquirir os medicamentos prescritos e o respetivo aconselhamento farmacêutico. Para além do referido anteriormente, é uma farmácia que garante o fornecimento de medicamentos a uma vasta área da região.

2.1.2. Organização Equipa Técnica

A equipa técnica da farmácia Nunes de Sá (Fig.2) é constituída por 5 farmacêuticos e 4 técnicos auxiliares de farmácia, providos de uma notável experiência profissional, experiência



Figura 2. Equipa Técnica da Farmácia Nunes de Sá

essa que os tornam, perante os utentes, uma fonte segura e credível quando se trata de saúde e medicamento.

O acolhimento por parte da equipa foi total, desde o início do estágio, sendo que esta se apresentou sempre disponível a ajudar no meu processo de aprendizagem. Aprendi muito com todos eles, nomeadamente com a Dr.^a Madalena Nunes de Sá, proprietária e diretora técnica, e a Dr.^a Isabel Peixoto, coordenadora dos estágios da presente farmácia.

2.1.3. Tarefas Diárias

2.1.3.1. Atendimento ao Público

O atendimento ao público (Fig.3) é uma atividade com princípios de extrema importância e responsabilidade, sendo que na área da saúde, nomeadamente na farmácia, são mais delineados e definidos.

Como já referido neste trabalho, a importância crescente do farmacêutico na comunidade cada vez mais é um marco visível. O utente confia no farmacêutico, e torna-se para ele o seu primeiro contacto de auxílio ao aparecimento de sintomatologia, sempre com a ideia de “*podem dar-me alguma coisa para resolver isto e não ter de ir ao médico?*”, sendo também a empatia um ponto fulcral.

A confiança depositada no farmacêutico é adquirida, não imediata, e durante o estágio foi possível verificar isso mesmo. A postura do farmacêutico ao balcão é o cartão de entrada sendo que, por exemplo, um simples e sorridente “*Bom dia, em que posso ajudar?*”, ou tratar a pessoa pelo respetivo nome quando é um utente habitual, é o ponto de partida para um vínculo com o utente. Ter confiança naquilo que se aconselha e dispensa, nunca dizer “*Não sei...*”, mas sim “*Vou (vamos) verificar...*” e saber ouvir o utente, são qualidades que devem estar intrínsecas e que se tornam imprescindíveis aquando um atendimento.



Figura 3. Espaço de Atendimento ao Público

Numa primeira fase, o acompanhamento permanente por parte dos colaboradores da farmácia, quer farmacêuticos, quer técnicos, revelou-se fundamental para uma eficaz aprendizagem do programa Sifarma2000[®], para o aperfeiçoamento da interação com os utentes e para a consolidação de inúmeros conhecimentos adquiridos durante o percurso académico. Este acompanhamento e apoio por parte da equipa da Farmácia Nunes de Sá ao longo do estágio, foi crucial para que o exercício da minha atividade decorresse nas melhores condições e para que os atendimentos fossem progressivamente desenvolvidos de uma forma mais autónoma e confiante.

O atendimento ao público foi, de todas as atividades desenvolvidas na farmácia, incontestavelmente a mais desafiante e, ao mesmo tempo, a mais gratificante. Com o passar dos dias, fui sentindo uma evolução do meu aconselhamento farmacêutico, resultante da interação com os utentes, das distintas realidades e casos experienciados e, claro, por todos os ensinamentos transmitidos pelos colaboradores da farmácia. A comunicação *Utente-*

Farmacêutico deve ser adaptada ao utente, de modo a que o aconselhamento prestado seja compreendido corretamente, incentivando desta forma uma adesão à terapêutica, bem como ao uso responsável do medicamento.

Em suma, o atendimento ao público fez-me crescer a nível pessoal e profissional, sendo este imprescindível no caminho profissional de qualquer farmacêutico.

2.1.3.2. Backoffice

2.1.3.2.1. Gestão de Stocks

A gestão de *stocks*, assim como a gestão de encomendas, como iremos ver a seguir, são atividades de enorme responsabilidade e importância, pelo impacto que estas possuem no orçamento e sustentabilidade financeira de uma farmácia. Com isto, uma gestão equilibrada e sustentada de *stocks* permite garantir a quantidade adequada de produtos de acordo com as necessidades e procura dos utentes.

Na minha passagem pelo *backoffice*, foi-me possível participar nos controlos periódicos de *stocks*, através da contagem física de produtos, com vista à deteção de erros. Aquando a receção da encomenda, todos os produtos eram colocados num carrinho com prateleiras numeradas, sendo que cada número correspondia ao *stock* virtual do Sifarma2000[®], permitindo assim, que durante a arrumação dos mesmos nas gavetas fosse confirmado o *stock* real. Sempre que eram detetados erros, estes eram referenciados num documento próprio (Anexo I) e posteriormente retificados pela diretora técnica.

Esta tarefa, inculcada no primeiro mês de estágio, foi fundamental, dado que me permitiu por um lado conhecer a variedade de produtos existentes na farmácia, o que facilitou o atendimento ao público numa fase posterior e, por outro lado, permitiu-me um importante contacto com a vertente comercial e de gestão da farmácia.

2.1.3.2.2. Gestão de Encomendas

Como supracitado, a gestão de encomendas (Fig.4) numa farmácia tem de ser bem gerida e equacionada da melhor forma possível, sendo que na Farmácia Nunes de Sá eram feitas, de uma forma genérica, três tipos de encomendas: encomendas diárias, instantâneas e diretas.



Figura 4. Gestão de Encomendas

As encomendas diárias eram realizadas, como o próprio nome indica, diariamente e tinham por base os *stocks* mínimos e máximos, definidos de acordo com o histórico de

vendas dos medicamentos e produtos de saúde. Contudo, aquando a falta ou rutura de determinado medicamento na farmácia, eram feitas encomendas pontuais/instantâneas que asseguravam a aquisição dos produtos, junto dos armazenistas, e assim atender às necessidades dos utentes no mais curto espaço de tempo. As encomendas diretas, normalmente de grande volume, negociadas diretamente com os laboratórios, eram também uma prática comum na farmácia, dado que apresentavam melhores condições de compra.

A minha participação na conferência de encomendas, assim como a realização de encomendas instantâneas, permitiu-me adquirir uma visão integrada das empresas de distribuição farmacêutica a atuar em território nacional e explorar as margens de lucro praticadas para os distintos produtos de saúde.

2.1.3.2.3. Faturação

O Centro de Conferência de Faturas (CCF) é um centro de conferência único a nível nacional da responsabilidade da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), I. P., destinado a centralizar todas as operações do ciclo prescrição-prestação-conferência de medicamentos e meios complementares de diagnóstico e terapêutica, participados pelo Sistema Nacional de Saúde SNS (2).

Mensalmente, os documentos (fatura, verbete de identificação do lote, relação-resumo de lotes) referentes aos medicamentos participados e dispensados, relativos ao mês anterior, a beneficiários do SNS, que não estejam abrangidos por nenhum subsistema, são enviados para o CCF até ao dia 10, sendo enviado à farmácia, posteriormente, um comprovativo da receção da informação de faturação. No dia 25 de cada mês, ou até aos cinco dias úteis seguintes, o CCF apresenta à farmácia o resultado do processo de conferência da faturação mensal referente ao mês anterior e, no caso de se verificarem erros ou diferenças nos documentos conferidos que sejam passíveis de ser corrigidos, são enviados: uma relação-resumo contendo o valor das não conformidades, a justificação das não conformidades e as receitas, faturas, relação-resumo do lote verbetes de identificação do lote correspondentes às irregularidades. Findo o processo de validação, o CCF disponibiliza, à respetiva Administração Regional de Saúde (ARS), a informação mensal das faturas recebidas, o resultado da conferência e as notas de crédito e de débito enviadas. No dia 10 do mês seguinte ao do envio da fatura mensal, o Estado efetua, através da ARS, o pagamento das participações às farmácias, correspondendo esse ao valor da fatura (2).

Durante o estágio, tive oportunidade de visualizar e participar em todo este processo complexo, munindo-me de um forte conhecimento e destreza nesta área.

2.1.4. Metodologia KAIZEN

A metodologia *Kaizen* é uma prática de melhoria contínua, um pilar importante de estratégia competitiva de longo prazo para as organizações (3), incluindo as farmácias.

Tal filosofia encontra-se em implementação na farmácia Nunes de Sá, com vista a melhorar cada vez mais os seus serviços e rentabilidades. Foram então introduzidas diversas medidas na farmácia, tais como a realização de reuniões de curta duração na qual eram discutidas ideias, estipulados objetivos e fomentado o espírito de trabalho de grupo. No *backoffice* encontrava-se um conjunto de quadros onde eram registadas as tarefas individuais e coletivas, os problemas que necessitavam de solução, e todas as campanhas que estavam em vigor, facilitando assim a passagem de informação entre todos os colaboradores.

A oportunidade de estagiar numa farmácia que visa a melhoria contínua através desta filosofia, permitiu-me conhecer os alicerces, por mim desconhecidos, em que assenta este modelo de gestão e verificar o impacto positivo que tem na dinâmica de trabalho da farmácia Nunes de Sá e dos seus colaboradores.

2.1.5. Dinamização Ativa

Uma farmácia não vive apenas de utentes, vive também dos seus colaboradores e das suas ações. A equipa da farmácia Nunes de Sá era proactiva e fazia com que a esta ganhasse outra imagem, que não só a de dispensa de medicamentos.

As datas comemorativas, como o Dia da Mulher, o Dia Mundial da Saúde Oral e o Dia do Pai, eram preparadas minuciosamente, de modo a garantir a qualidade dos serviços e a satisfação dos utentes. A preparação e disposição dos produtos nos lineares e nas gôndolas era também muito cuidada e adaptada consoante a sazonalidade dos produtos e as campanhas em vigência. Tudo isto, associado a uma forte corrente de informação, quer através dos próprios colaboradores, quer pelas redes sociais (*Facebook*: <https://www.facebook.com/Farmácia-Nunes-de-Sá>) faz com que a farmácia cresça a cada dia que passa.

Estas dinamizações permitiram-me fomentar e expor o meu gosto pela publicidade, tendo por isso ajudado na organização e imagem de algumas das campanhas realizadas. Seguem por isso em anexo (Anexo II), alguns dos trabalhos que realizei em determinados momentos do meu estágio.

Para além do supracitado, a participação ativa da farmácia na escrita de uma coluna do jornal local, *Voz de Fermentões*, faz com que informações pertinentes e interessantes alcancem

toda a comunidade, tendo tido a possibilidade de contribuir para a escrita de uma coluna sobre o Sono e a sua Saúde, que segue em anexo (Anexo III).

2.1.6. Serviços Diferenciados

Com o Decreto-lei n.º 307/2007, que indica que “as farmácias comunitárias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes”(4), tem-se assistido a um reforço das competências da farmácia no âmbito da prestação de cuidados de saúde primários, nomeadamente na promoção da saúde, acima referida, à gestão da terapêutica e gestão da doença (5).

A Farmácia Nunes de Sá coloca à disposição dos seus utentes a determinação de variados parâmetros bioquímicos e fisiológicos (Fig.5), a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV), rastreios, consultas de podologia e consultas de nutrição, sendo que na área da nutrição, foi a farmácia pioneira na implementação de consultas de nutrição desportiva, dada a relevância da correta alimentação nos momentos pré, intra e pós competitivos/ treino para promover uma melhor *performance* (4).



Figura 5. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

Durante o estágio, e após formação acerca do funcionamento dos equipamentos e das normas internas para a realização dos testes, foi-me possível realizar as determinações bioquímicas e fisiológicas supracitadas. Isto permitiu-me, perante os resultados obtidos, sensibilizar os utentes para hábitos e estilos de vida saudáveis, reforçando sempre que possível, as medidas não farmacológicas que estes poderiam adotar.

2.1.7. Espaço Animal



Figura 6. Espaço Animal

Para quem vive e cuida de animais (Fig.6), a sua saúde é hoje uma preocupação clara. A partir de 2007, foi possível às farmácias deter um espaço dedicado aos animais, designado *Espaço Animal*. O farmacêutico é especialista no medicamento, quer seja ele destinado ao uso humano ou animal, e como tal reúne apetências para o aconselhamento nesta área (6).

Com área rural envolvente e centro equestre proximal, a Farmácia Nunes de Sá tem uma variedade de produtos veterinários, permitindo-me aconselhar e dispensar medicamentos e outros dispositivos destinados aos animais domésticos e/ou de criação. Para além do referido anteriormente, durante o estágio ainda tive a oportunidade de elaborar um documento que reunia os desparasitantes internos e externos mais comuns de modo a facilitar e complementar a informação prestada aquando a dispensa (Anexo IV).

2.1.8. ValorMED

Os resíduos de medicamentos, não são equiparáveis aos resíduos urbanos comuns, e para isso, a implementação de um sistema de recolha e tratamento autónomo é indispensável. Em 1999 surge a ValorMed, uma sociedade sem fins lucrativos, que gere os resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e veterinário, contendo ou não restos de medicamentos (7).

Zelando pela saúde pública e ambiental, a Farmácia Nunes de Sá, continha nas suas instalações o contentor da ValorMed, responsabilizando-se pela receção dos resíduos, bem como a sensibilização e esclarecimento dos seus utentes. Com capacidade máxima de 9 kg, os contentores depois de cheios, eram selados e recolhidos pela *Alliance Healthcare*, distribuidora de medicamentos, que posteriormente os remetiam para o Centro de Triagem para aí serem tratados.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Revisão da Medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico

Segundo projeções do INE, Portugal está envelhecido, e continuará a envelhecer, sendo que até 2080, existirá 317 idosos por cada 100 jovens, ou seja em 2080, a população idosa poderá atingir entre 2,8 milhões – 3,3 milhões (6).

Os idosos portugueses, cada vez mais, são polimedicados e doentes crónicos, e isso foi-me possível verificar durante o estágio, aquando o atendimento ao balcão. Verifica-se, portanto, a importância da revisão da medicação, assim como o acompanhamento farmacoterapêutico, pois são dois serviços farmacêuticos que se tornam indispensáveis nos dias de hoje, e a Farmácia Comunitária é um dos lugares privilegiados para o fazer.

Tabela 1. Características dos diferentes níveis de Revisão da Medicação [Adaptado de *Pharmaceutical Care Network Europe*]

Caracterização		Informação Disponível		
Tipo	Nível	Histórico da Medicação	Utente	Dados Clínicos
Tipo 1	Simple	✓	✗	✗
Tipo 2a	Intermediário	✓	✓	✗
Tipo 2b			✗	✓
Tipo 3	Complexo	✓	✓	✓

A revisão da medicação (9) que é feita na Farmácia Nunes de Sá é designada como Revisão da Medicação do tipo 1 e do tipo 2a (Tabela 1), que é baseada no histórico do utente e quando este presente, com algumas informações adicionais, permitindo-nos identificar possíveis interações, efeitos secundários, posologias e dosagens incomuns. No meu entender, esta “revisão de balcão” não é a mais dirigida, pois muitas vezes, o utente não está presente e no seu histórico, existe contemplada medicação de familiares, vizinhos e afins, apresentando-nos um histórico, um pouco erróneo que poderá levar a conclusões desfasadas da realidade. Apesar do descrito, muitas das vezes, a equipa da Farmácia pedia mais informações e dados clínicos para poder ajudar o utente da melhor forma possível. O acompanhamento farmacoterapêutico é uma atividade a ser ponderada pela farmácia, uma vez que poderá levar a ganhos em saúde.

2.2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados desde muito cedo foi um serviço cedido ao utente e feito por farmacêuticos nas farmácias comunitárias. Com o passar do tempo e com a industrialização e avanços tecnológicos na área farmacêutica, as farmácias portuguesas cada vez menos fazem este tipo de manipulação. Assiste-se nos dias de hoje a uma “centralização” de preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais, ou seja, existem farmácias equipadas e preparadas para fazer qualquer tipo de medicamento manipulado e outras preparadas para executar mínimo. Estas últimas, geralmente recebem o pedido do utente e pedem para as primeiras o executarem. A Farmácia Nunes de Sá executava alguns manipulados, segundo as *Boas Práticas Farmacêuticas (BPF)* e as *Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados (BPPMM)*, sendo que os medicamentos manipulados que não eram executados na farmácia eram requisitados a outras, de modo a corresponder às necessidades do utente.

Sob a supervisão das farmacêuticas responsáveis, durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar e participar na preparação de manipulados, desde o momento do pedido até à entrega do manipulado (Anexo V), consolidando e aplicando assim os meus conhecimentos

adquiridos durante o MICF, nomeadamente nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e Farmácia Galénica. De entre os manipulados executados, aquele mais solicitado era a solução alcoólica saturada de ácido bórico, para o tratamento das otites externas (Anexo VI e VII).

2.3. Oportunidades

2.3.1. Grupo de Compras

As farmácias, como micro e pequenas empresas, estão sujeitas à racionalidade dos atos de gestão, principalmente quando se assiste a contrações económicas como nos dias de hoje. A criação de grupos de compras tem crescido nos últimos anos em Portugal, de modo a que exista uma cooperação estratégica entre farmácias, sempre com objetivo de partilha de recursos, criar sinergias em áreas importantes de atuação, otimizar a sua organização e funcionalidade, melhorar a compra e potenciar as vendas e a fidelização dos clientes (10). A Farmácia Nunes de Sá pertence ao Grupo *HealthPorto* e como tal, foi-me possível verificar as diferenças, muitas das vezes significativas, entre o preço dos medicamentos/ produtos pertencentes ou não ao grupo e as consequentes margens de lucro.

2.3.2. Acompanhamento Cosmético e Dermocosmético

Cada vez mais, a sociedade demonstra um interesse ascendente na sua imagem, beleza e jovialidade, sendo que a procura de produtos cosméticos e dermocosméticos constitui uma realidade nos dias de hoje, e torna-se uma importante fonte de receita numa farmácia.

O acompanhamento cosmético e dermocosmético surge como uma necessidade acessória que visa a venda, mas acima de tudo, que leva a uma dispensa mais personalizada e individualizada. Com isto, a Farmácia Nunes de Sá, dispunha de uma vasta gama de produtos cosméticos e dermocosméticos e de um acompanhamento personalizado e dispensa ativa de amostras. A distribuição de pequenas amostras era feita juntamente com um guia de acompanhamento, elaborado por mim durante o estágio e que segue em anexo (Anexo VIII). Nesse guia personalizado eram inscritas algumas dicas e modos de aplicação, assim como outros produtos passíveis de melhorar o efeito pretendido, tornando-se numa arma de *marketing* persuasiva e eficaz, que levava à venda destes produtos, venda essa que poderia ser no momento ou numa próxima visita à farmácia.

Posto isto, durante o estágio tive a oportunidade de dispensar estes produtos, e conhecer um pouco mais do mundo da cosmética e dermocosmética.

2.3.3. Ações de Sensibilização nas Escolas

Em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS), apresenta o conceito de Farmacêutico 7 estrelas que consiste em 7 funções essenciais atribuídas aos farmacêuticos:

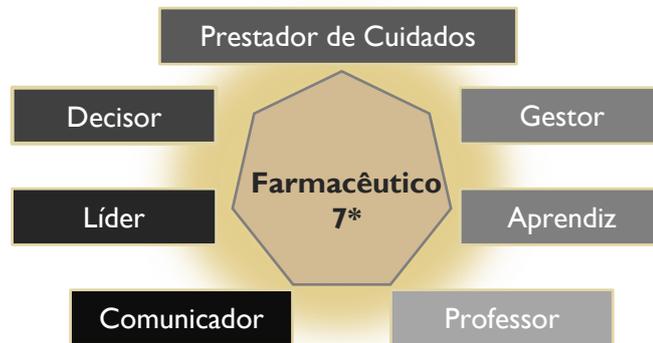


Figura 7. 7 Funções essenciais atribuídas aos Farmacêuticos

O farmacêutico é um professor e tem a responsabilidade de ajudar na educação e formação, quer de futuras gerações de farmacêuticos, quer do público em geral, nomeadamente crianças e adolescentes, pois as crianças e adolescentes de hoje, serão os adultos de amanhã (11).

Os farmacêuticos, em colaboração com a sua farmácia e algumas marcas, poderão ir falar do “Acne” juntos dos adolescentes, “Importância da Proteção Solar” junto dos alunos do pré-escolar, ou outros temas diretamente ligados ao medicamento ou saúde em geral, de modo a colmatar dúvidas e instituir ideias. A Farmácia Nunes de Sá, apoia e leva esses projetos aos mais jovens, sendo assim uma farmácia com Farmacêuticos 7* (Fig.7).

2.4. Ameaças

2.4.1. Alteração e Atualização dos Preços dos Medicamentos

O INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., é a entidade que regula em Portugal o preço dos medicamentos.

De uma maneira geral, os preços dos medicamentos podem ser revistos anual ou trimestralmente (12), sendo que as sucessivas alterações dos mesmos podem constituir uma ameaça para a relação *utente-colaboradores da farmácia*. Estas alterações, desconhecidas pelo público em geral, são vistas por parte dos utentes como um interesse económico apenas e só da responsabilidade farmácia, o que gera desconfiança e desconforto. Um exemplo muito concreto desta situação é a introdução no mercado do genérico da Rosuvastatina. A Rosuvastatina 20 mg, em determinados laboratórios, como a *Generis*, quando o seu lançamento, era de dispensa totalmente gratuita, mas após revisão trimestral, passou a custar

a cada utente 16,47€. Portanto, um utente que pagava pelo medicamento de marca (Crestor®) 32,87€, passa a tê-lo gratuito e depois começa a pagar 16,47€, questiona-se acerca do assunto e acaba por incutir responsabilidade à farmácia, nomeadamente ao colaborador que o dispensou. Para além do referido anteriormente, com as receitas eletrónicas, o utente tem acesso ao custo máximo da medicação prescrita, mas na eventualidade do utente apresentar uma receita médica com uma validade que compreenda os meses destas atualizações, dá-se a possibilidade de que o valor máximo descrito na receita esteja desatualizado, e torne a gerar conflito.

Durante o estágio foi recorrente este tipo de situação, ou porque “O Dr. enganou-se, pois paguei mais caro pelo medicamento”, ou “Porque estou a pagar este medicamento que outrora era gratuito?”. Isto acaba por ser uma ameaça clara à farmácia e à confiança depositada nos colaboradores da mesma, sendo que é necessária uma educação do utente, educação essa que deve partir das entidades de saúde e regulamentares, assim como dos próprios profissionais de saúde, incluindo os médicos, os enfermeiros, os farmacêuticos e os técnicos de farmácia.

2.4.2. Cartão Saúde

O Cartão Saúde é uma iniciativa das Farmácias Portuguesas e apresenta-se como um cartão cheio de vantagens dado que todas as compras em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica e serviços farmacêuticos valem pontos, que podem ser trocados posteriormente por produtos ou vales em dinheiro para serem utilizados para pagar a conta da farmácia.

Do lado do utente, este cartão é visto como um presente, mas do lado da farmácia, o panorama é um pouco diferente. Por cada ponto atribuído é associado um gasto à farmácia, gasto esse que tem de ser compensado com o rebate posterior de pontos, pois caso isso não aconteça, no final do mês o balanço entre os pontos atribuídos/ pontos rebatidos será negativo e a farmácia terá algum prejuízo monetário. Claro está que todos os colaboradores, inclusive eu próprio aquando o atendimento, se gerem de forma a rebaterem o máximo de pontos possíveis, mas nem sempre isso acontece. Isto torna-se numa ameaça porque por um lado leva ao prejuízo económico para a farmácia e a uma sobrepressão nos colaboradores, e por outro leva também ao descontentamento dos utentes que acabam por ouvir constantemente: “Já tem pontos para levar uma oferta! Já pode levar um gel de banho!”.

3. Casos Clínicos

3.1. Caso 1

Ovelha de 5 meses de idade, com aproximadamente 20 kg de massa encontrava-se prostrada, com falta de apetite, acerca de 2 dias.

Em conversação com o utente deparei-me que o seu rebanho nunca tinha sido desparasitado, inclusive a ovelha supracitada. O facto de não estar parasitada, suscitou a minha atenção, pois os parasitas são responsáveis por grande parte das morbidades animais, e os ovinos, que pastam ao ar livre estão mais expostos. Posto isto, idealmente um desparasitante interno seria o mais indicado para este caso, como por exemplo o cloridrato de piperazina, **SPVermes**, assim como um suplemento vitamínico, **Anima Strath**[®], para repor carências nutricionais devidas à falta de apetite que o animal apresentava.

O desparasitante interno referido anteriormente, assim como qualquer outro destinado a ovinos, carece de receita médica obrigatória, e como tal não pude dispensá-lo. Porém, para confirmar se haveria algo mais que poderia dispensar com esse fim e sem esse inconveniente, liguei para a linha de apoio do Espaço Animal, e de facto, segundo o veterinário, a terapêutica adequada seria a indicada anteriormente.

Em suma, aconselhei (Fig.8) a ida a um veterinário e dispensei o suplemento vitamínico com a indicação posológica recomendada (13):

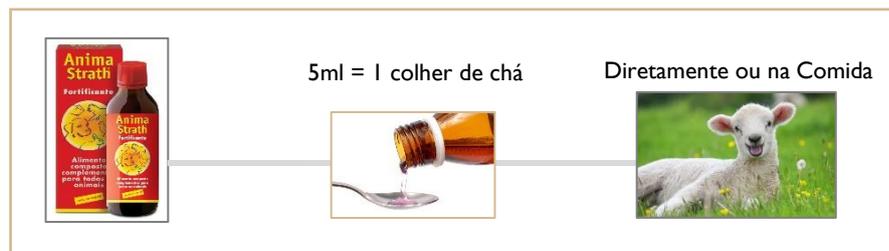


Figura 8. Posologia Recomendada

3.2. Caso 2

Utente queria uma caixa de Milid[®] 300 mg cápsulas, para a tosse da esposa, outrora aconselhado pelo médico.

Aquando a dispensa de um medicamento, principalmente neste tipo de situação em que o utente já tem em mente o que quer, é sempre necessário questionar. Então, questionei o utente sobre alguns pontos fundamentais: “*Há quanto tempo a esposa está com essa tosse?*”; “*É uma tosse seca ou com expetoração?*”; “*A esposa toma algum tipo de medicação diariamente? Ou*

tem alguma patologia concomitante?”. A esposa não fazia outro tipo de medicação nem apresentava outras patologias e estava acerca de três dias com tosse, tosse seca, sem expectoração. O **Milid**[®] (14) é um medicamento não sujeito a recita médica composto por erdosteína, um expetorante, que facilitará a remoção e libertação das secreções brônquicas, indicado para o tratamento de infeções respiratórias agudas e exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Como se pode verificar, este medicamento não está indicado para a situação presente e como tal, expliquei ao utente que o mais indicado seria um medicamento dirigido para o tratamento da tosse seca e irritativa, um antitússico, e não da tosse com expectoração como ele pretendia inicialmente.

Aconselhei então, pastilhas moles de mextrometorfano, **Bisoltussin**[®] (15), derivado 3-metoxi do levorfanol, que atuará no centro da tosse a nível do sistema nervoso central, com a posologia de 1 a 2 pastilhas de 4 em 4 horas, durante 5 dias de tratamento. Em termos não farmacológicos, aconselhei a toma de bebidas mornas e humidificação do ar, de modo a hidratar e diminuir o desconforto irritativo da tosse.

4. Conclusão

Como já referido neste trabalho, a passagem pela farmácia comunitária, neste caso, em contexto de Estágio Curricular, torna-se fundamental para o crescimento profissional de qualquer farmacêutico.

O cruzamento e interligação com aquilo que foi aprendido ao longo de 5 anos teóricos na faculdade com a prática do dia-a-dia de uma farmácia, moldou positivamente a minha opinião acerca do farmacêutico comunitário e de toda a dinâmica de funcionamento de uma farmácia comunitária. Fez-me ver que o ser farmacêutico comunitário, é ser mais que um mero farmacêutico, é também ser um confidente, e não apenas alguém que vende caixas de medicamentos.

Para além do referido, fui capaz de melhorar algumas *soft skills*, como a capacidades de comunicação com os utentes, nomeadamente no que diz respeito a ser claro, cortês e correto segundo os 5C's comunicação (para além das referidas, este contempla ainda a concisão e coerência), e de encontrar outras que necessitam de uma melhoria contínua, como é o caso da confiança. De notar também, que o contato com uma equipa de profissionais altamente empenhada e compreensiva, como a da Farmácia Nunes de Sá, permitiu-me uma maior facilidade de integração no ambiente profissional e uma maior facilidade de novas aprendizagens, uma vez que me deixaram completamente à-vontade para questionar o que fosse necessário, em qualquer altura, em qualquer momento.

Enfim, ao longo destes meses de estágio, fui munido de variadíssimos conhecimentos e valores, quer académicos, quer pessoais, acreditando que estes ser-me-ão uma mais valia como pessoa e como futuro farmacêutico.

5. Bibliografia

1. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA (INE) - **Estatísticas da Saúde 2016**. [Acedido a 23 julho 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ine.pt/#/>
2. PORTAL DO CENTRO DE CONFERÊNCIA DE FATURAS DO SNS - **Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS**. [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ccf.minsaude.pt/portal/page/portal/publico/DownloadPublicacoes/ManuaisdeRelacionamento>
3. KAIZEN™ INSTITUTE - **O que é Kaizen?**. [Acedido a 3 de março 2018]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 307/2007**. Diário da República, 1.ª série - N.º 168 (31/08/2007) 6083-6091. [Acedido a 28 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/307/2007/08/31/p/dre/pt/html>
5. ORDEM DOS NUTRICIUNISTAS - **Atuação do Nutricionista na Farmácia Comunitária**. [Acedido a 28 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ordemdosnutricionistas.pt/noticia.php?id=616>
6. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIAS - **Espaço Animal alargado à escala nacional. Mais um desafio ganho**. Farmácias Portuguesas. 179 (2009) (34–39).
7. VALORMED - **Quem somos** [Acedido a 28 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
8. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA (INE). **Mantém-se o agravamento do envelhecimento demográfico, em Portugal, que só tenderá a estabilizar daqui a cerca de 40 anos**. [Acedido a 1 de abril 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ine.pt/#/>
9. PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE - **Position Paper on the PCNE definition of Medication Review 2016**. [Acedido a 28 de fevereiro 2018]. Disponível na Internet: https://www.pcne.org/upload/files/149_Position_Paper_on_PCNE_Medication_Review.pdf

10. HEALTHPORTO. **O que fazemos** [Acedido a 7 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.healthporto.com/o-que-fazemos>
11. THAMBY, SAM - Subramani P. Seven-star pharmacist concept by World Health Organization. **Jourl Young Pharm.** 6 (2014) 1–3.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 97/2015**. Diário da República, 1.ª série - N.º 105 (01/06/2015) 3453-3464. [Acedido a 28 fevereiro 2018]. Disponível na Internet: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/97/2015/06/01/p/dre/pt/html>
13. CREFAR - **Possologia Anima Strath®**. [Acedido a 23 de abril 2018]. Disponível na Internet: http://www.animastrath.pt/para-quem.html#parakem_6
14. INFARMED, I.P. - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Milid® 300 mg, cápsulas/comprimidos dispersíveis**. [Acedido a 30 de junho 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56909&tipo_doc=rcm
15. INFARMED, I.P. - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Bissoltussin® 10, 5 mg, pastilha mole**. [Acedido a 30 de junho 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51862&tipo_doc=rcm

A NEXOS

Documento de Registo dos Erros de Stock

ERROS STOCK

CNP	PRODUTO	Stock Virtual	Stock Real	Justificação

Anexo 

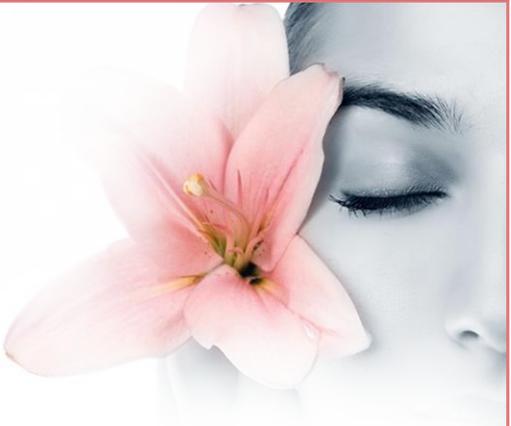
Algumas Campanhas realizadas ao longo do Estágio:

- Quinzena da Mulher

Quinzena da Mulher

Maquiagem Flash

17 março 2018



Nome: _____

Especialista: _____

Produtos Utilizados

Sugestão de Cuidados de Beleza



 <p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>	<p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>NOME: _____ CONTACTO: _____ DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>
 <p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>	<p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>NOME: _____ CONTACTO: _____ DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>
 <p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>	<p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>NOME: _____ CONTACTO: _____ DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>
 <p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>	<p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>NOME: _____ CONTACTO: _____ DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>
 <p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>	<p>MAQUIAGEM FLASH</p> <p>NOME: _____ CONTACTO: _____ DIA: ___/___/___ HORA: ____:____</p>

DICAS PARA UM SORRISO RADIANTE

Dia Mundial da Saúde Oral

20 março 2018



1

Escovar os dentes, pelo menos 2 vezes ao dia, durante 2 minutos, com uma escova apropriada, sendo que devemos trocá-la de 3 em 3 meses.

2

Lavar a língua para evitar o mau hálito.

3

Usar fio dental ou escovilhões para lavar os espaços entre os dentes.

4

Utilizar uma pasta dentífrica com flúor, para prevenir as cáries e a formação da placa bacteriana.

5

Utilizar elixir/ colutório de limpeza/lavagem adequado ao uso diário.

6

Evitare alimentos e bebidas com alto teor em açúcar.

7

Visitar o dentista pelo menos 2 vezes por ano.

Farmácia Nunes de Sá

■ Campanha Nuxe®



INSTINCTIVE



O SEU PRESENTE

Kit de rotina de beleza

Na compra de dois produtos NUXE, sendo um deles da gama antienvelhecimento

*Oferta válida de 15 de março a 15 de abril de 2018

Anexo

Coluna do Jornal, *Voz de Fermentões*

O Sono e a sua Saúde

Dificuldade em adormecer, acordar a meio da noite sem causa aparente e até mesmo dormir tempo de mais, são distúrbios de sono que, segundo a Associação Portuguesa do Sono, afeta cerca de 1 milhão de portugueses. O sono tem uma função muito importante no funcionamento



do nosso organismo, sendo que a sua falta, poderá levar à redução da concentração, à diminuição da produtividade académica e profissional. Para além do referido anteriormente, a longo prazo, a ausência de um sono de qualidade contribuirá para o desenvolvimento de possíveis problemas de saúde, como a hipertensão, doença cardíaca, diabetes, etc.

O que fazer para dormir melhor?

- Deitar e levantar sempre à mesma hora, inclusive fins de semana;
- Evitar o tabaco, álcool e bebidas com cafeína (café, chá preto, coca-cola) a partir do final da tarde;
- Praticar exercício físico regular, evitando a sua prática pelo menos 4 horas antes de dormir;
- Criar no quarto boas condições para o repouso: temperatura adequada, pouca luz e sem ruído;
- Evitar ler, ver televisão, usar o computador/ telemóvel ou alimentar-se na cama muito próximo da hora de dormir;
- Fazer refeições ligeiras à noite com alimentos pouco açucarados ou condimentados;
- Evitar sestas;
- Diminuir a luminosidade da casa cerca de uma hora antes de ir dormir.

E se não resultar?

Por vezes, a mudança de hábitos torna-se insuficiente para combater os distúrbios de sono. Existem assim, para colmatar o problema, vários suplementos alimentares que possuem na sua constituição melatonina e/ou plantas medicinais que irão levar a uma noite de sono tranquila. A melatonina é uma substância produzida no cérebro quando há ausência de luz e que induz o sono, daí ser muito comum encontra-la nos suplementos para esse fim. Podê-lamos encontrar isoladamente no mercado mas, geralmente, está associada a algumas plantas medicinais com propriedades relaxantes, sedativas, calmantes e indutoras do sono como: erva cidreira, passiflora, tília, valeriana, camomila, flor de laranjeira, etc. Claro está, que estes e quaisquer outros suplementos alimentares devem ser aconselhados pelo seu médico ou farmacêutico, de modo a salvaguardar a sua segurança, evitando possíveis interações com outros medicamentos ou agravamento de outras doenças já instaladas.

Deixe para lá as noites difíceis e cuide de si, do seu corpo e da sua mente.

Voz Fermentões
Utilidades 11
23 de março 2018

O Sono e a sua Saúde

Jorge Faria
Farmácia Nunes de Sá

Dificuldade em adormecer, acordar a meio da noite sem causa aparente e até mesmo dormir tempo demais, são distúrbios de sono que, segundo a Associação Portuguesa do Sono, afeta cerca de 1 milhão de portugueses. O sono tem uma função muito importante no funcionamento do nosso organismo, sendo que a sua falta, poderá levar à redução da concentração, à diminuição da produtividade académica e profissional. Para além do referido anteriormente, a longo prazo, a ausência de um sono de qualidade contribuirá para o desenvolvimento de possíveis problemas de saúde, como a hipertensão, doença cardíaca, diabetes, etc.

O que fazer para dormir melhor?

- Deitar e levantar sempre à mesma hora, inclusive fins de semana;
- Evitar o tabaco, álcool e bebidas com cafeína (café, chá preto, coca-cola) a par-

tir do final da tarde;

- Praticar exercício físico regular; evitando a sua prática pelo menos 4 horas antes de dormir;
- Criar no quarto boas condições para o repouso: temperatura adequada, pouca luz e sem ruído;
- Evitar ler, ver televisão, usar o computador/ telemóvel ou alimentar-se na cama muito próximo da hora de dormir;
- Fazer refeições ligeiras à noite com alimentos pouco açucarados ou condimentados;
- Evitar sestas;
- Diminuir a luminosidade da casa cerca de uma hora antes de ir dormir.

E se não resultar?

Por vezes, a mudança de hábitos torna-se insuficiente para combater os distúrbios de sono. Existem assim, para colmatar o problema, vários suplementos alimentares que possuem na sua constituição melatonina e/ou plantas medicinais que irão levar a uma noite



de sono tranquila. A melatonina é uma substância produzida no cérebro quando há ausência de luz e que induz o sono, daí ser muito comum encontrá-la nos suplementos para esse fim. Podê-lamos encontrar isoladamente no mercado mas, geralmente, está associada a algumas plantas medicinais com propriedades relaxantes, sedativas, calmantes e indutoras do sono como: erva cidreira, passiflora, tília, valeriana, camomila, flor de laranjeira, etc. Claro está, que estes e quaisquer outros suplementos alimentares devem ser aconselhados pelo seu médico ou farmacêutico, de modo a salvaguardar a sua segurança, evitando possíveis interações com outros medicamentos ou agravamento de outras doenças já instaladas.

Deixe para lá as noites difíceis e cuide de si, do seu corpo e da sua mente.

Anexo IV

Antiparasitários Internos e Externos

Antiparasitários em Veterinária

Marca	API	Apresentação	Espécie							Inter	Exter	Posologia
			Felinos	Carnívoros	Áves	Suínos	Cvinos	Bovinos	Equinos			
Amfêee 2,5 mg/ml	Fipronil	Spray										Emb. 100 ml : 6 a 12 pulv./kg peso Emb. 250 ml : 2 a 4 pulv./kg peso Emb. 500 ml : 1 a 2 pulv./kg peso
Amfêee 30 mg	Fipronil	Pipeta										1 pip. 20g-10kg de peso
Amfêee 64 mg	Fipronil	Pipeta										1 pip. 10kg-20kg de peso
Amfêee 134 mg	Fipronil	Pipeta										1 pip. 20kg-40kg de peso
Amfêee 268 mg	Fipronil	Pipeta										1 pip. 40kg-60kg de peso
Amfêee 402 mg	Fipronil	Pipeta										1 pip.
Amfêee Combo 50mg/60mg	Fipronil+Metopreno	Pipeta										1 pip.
Amfêee Combo 134mg/120.6mg	Fipronil+Metopreno	Pipeta										1 pip. 10kg-20kg de peso
Amfêee Combo 268mg/24.2mg	Fipronil+Metopreno	Pipeta										1 pip. 20kg-40kg de peso
Amfêee Combo 402mg/361.8mg	Fipronil+Metopreno	Pipeta										1 pip. >40kg de peso
Advantage 40	Imidaclopride	Pipeta										1 pip. <4kg de peso
Advantage 80	Imidaclopride	Pipeta										1 pip. >4kg de peso
Advantage 100	Imidaclopride	Pipeta										1 pip. 4kg-10kg de peso
Advantage 250	Imidaclopride	Pipeta										1 pip. 10kg-25kg de peso
Advantage 400	Imidaclopride	Pipeta										1 pip. >25kg de peso
Advantix	Imidaclopride+Permetrina	Pipeta										1 pip. consoante peso
Advocate 40mg/4mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. Gatos peq. e Furões
Advocate 80mg/10mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. Gatos grand.
Advocate 40mg/10mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. Cães peq.
Advocate 100mg/25mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. médios
Advocate 250mg/62.5mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. Cães grand.
Advocate 400mg/100mg	Imidaclopride+Moxidectina	Pipeta										1 pip. Cães muito grand.

Marca	API	Apresentação	Espécie							Inter	Exter	Posologia
			Felinos	Cantinos	Aves	Suínos	Ovinos	Bovinos	Equinos			
Albendavet 19mg/ml	Albendazol	Suspensão										Nemátodos e ténias: 2,5 ml por 10 kg de peso vivo Fasciola hepática: 4 ml por 10 kg de peso vivo
Albendavet 100mg/ml	Albendazol	Suspensão										Nemátodos e ténias: 0,75 ml por 10 kg de peso vivo Fasciola hepática: 1ml por 10 kg de peso vivo
Anbelimin	Febantel+Firanтел + Praziquantel	Comprimido										1 cp por cada 10 kg de peso
Andicoe Palumbus	Sulfaquinoxalina+ Pirimetamina +Meadionia (Vitamina K3)	Solução										Ferros, protozoários e aves comoras e ornamental: 2,5ml por litro de água de bebida. Coelhos-onças, hamsters e pequenos roedores: 5 ml por litro de água de bebida
Aplifit Var	Timol+Óleo de Eucalipto +Cânfora+Mentol	Tira										1 tira a cada 7 dias para cada colmeia, tratamento completo 4 tiras para cada colmeia. Uma vez por ano.
Apistan 0.8g	Fluvalinato	Tira										2 tiras por colmeia. Tratamento de 6 a 8 semanas.
Arpon 10%	Cipermetrina	Solução para pulverização cutânea										1ml Arpon/100 ml de água Bovinos e equinos adultos: 500 ml Bovinos jovens: 250 ml Vítalos e poldros: 125 ml
Bayoflay	Ciflutrina	Solução Tópica (pipeta)										10 ml por animal
Bravecto 112.5mg	Fluralaner	Comprimido Mastigável										1 cp/pip para cães com peso 2kg-4,5kg 1 pip para gatos com peso 1,2kg-2,8kg
Bravecto 112.5mg Solução	Fluralaner	Pipeta										Intervalo 12 Semanas 1 cp/pip para cães com peso >4,5kg-10kg 1 pip para gatos com peso >2,8kg-6,25kg
Bravecto 250 mg	Fluralaner	Comprimido Mastigável										Intervalo 12 Semanas
Bravecto 250mg Solução	Fluralaner	Pipeta										Intervalo 12 Semanas
Bravecto 500mg	Fluralaner	Comprimido Mastigável										1 cp/pip para cães com peso >10kg-20kg
Bravecto 500mg Solução	Fluralaner	Pipeta										1 pip para gatos com peso >6,8kg-12,5kg Intervalo 12 Semanas

Marca	API	Apresentação	Espécie						Inter	Exter	Posologia
			Felinos	Caninos	Aves	Suínos	Ovinos	Bovinos			
Bravecto 1000mg	Fluralaner	Comprimido Mastigável								1 cp/ pip para cães com peso >20kg-40kg em intervalos de 12 semanas	
Bravecto 1000mg Solução	Fluralaner	Pipeta								1 cp/ pip para cães com peso >40kg-56 kg em intervalos de 12 semanas	
Bravecto 1400mg	Fluralaner	Comprimido Mastigável								1 cp para gatos e cães com peso 1kg-11kg todos os dias ou de 2 em 2 dias até infestação de pulgas controladas.	
Bravecto 1400mg	Fluralaner	Pipeta								1 cp para cães com peso 11kg-57kg 2 cp para cães com peso >57 kg Todos os dias ou de 2 em 2 dias até infestação de pulgas controladas.	
Capstar 11,4 mg	Nitenpiran	Comprimido								1 cp por cada 4 kg de peso	
Capstar 57 mg	Nitenpiran	Comprimido								1 cp por cada 10 kg de peso	
Cazitel 230/20 mg	Pirantel+Praziquantel	Comprimido revestido por película								1 cp por cada 35 kg de peso	
Cazitel Plus	Febantel+Pirantel +Praziquantel	Comprimido								3 ml por cada 20 kg de peso vivo	
Cazitel Plus XL	Febantel+Pirantel +Praziquantel	Comprimido								20 mg de amprolium / kg de peso corporal por dia, durante 5- 7 dias consecutivos	
Cestocour 2,5%	Praziquantel	Suspensão Oral								6,67 g de gel por 600 kg pc	
Cocicidal 200 mg/ml	Amprolium	Solução para água de bebida								1 cp por cada 4 kg de peso	
Droncit 9%	Praziquantel	Gel Oral								1 cp por cada 10 kg de peso	
Droncil 230mg/20mg	Pirantel+Praziquantel	Comprimido								1 cp por cada 35 kg de peso	
Droncil Plus	Febantel+Pirantel +Praziquantel	Comprimido								1 ml por cada 1 kg de peso	
Droncil Plus XL	Febantel+Pirantel +Praziquantel	Comprimido								1 ml de pasta por cada 2 kg de peso. 1 vez ao dia, durante três dias	
Droncil Puppy	Febantel+Pirantel	Suspensão Oral								1 ml de pasta por cada 2 kg de peso. 1 vez ao dia, durante três dias	
Duelmint 20	Praziquantel+Mebendazol	Pasta Oral								1 ml de pasta por cada 2 kg de peso. 1 vez ao dia, durante três dias	
Duelmint 40	Praziquantel+Mebendazol	Pasta Oral								1 ml de pasta por cada 2 kg de peso. 1 vez ao dia, durante três dias	
Duelmint 100	Praziquantel+Mebendazol	Pasta Oral								1 ml de pasta por cada 2 kg de peso. 1 vez ao dia, durante três dias	

Marca	API	Apresentação	Espécie						Inter	Exter	Posologia
			Felinos	Caninos	Aves	Suínos	Ovinos	Bovinos			
Eliminall 2.5mg/ml	Fipronil	Spray								Emb. 100 ml : 6 a 12 puiv. /kg peso Emb. 250 ml : 2 a 4 puiv./kg peso Emb. 500 ml : 1 a 2 puiv. /kg peso 1 pip	
Eliminall 50mg	Fipronil	Fipeta								1 pip para peso 2kg-10kg	
Eliminall 67mg	Fipronil	Fipeta								1 pip para peso 10kg-20kg	
Eliminall 134mg	Fipronil	Fipeta								1 pip para peso 20kg-40kg	
Eliminall 268mg	Fipronil	Fipeta								1 pip para peso 40kg-60kg	
Eliminall 402mg	Fipronil	Fipeta								1 pip para peso 40kg-60kg	
Iomec 10mg/ml	Ivermectina	Solução Injetável								Suínos: 1ml por 33 kg de peso vivo Ovinos: 0.5ml por 25kg de peso vivo Bovinos: 1ml por 50kg de peso vivo 1 ml por 50kg de peso vivo	
Iomec F	Ivermectina+Clorsulton	Solução Injetável								1 ml por 50kg de peso vivo	
Milbactor 2.5 mg/25mg	Praziquantel+Mibemicina	Comprimido								1/2 cp para 0.5 kg - 1 kg de peso 1 cp para >1 kg - 5 kg de peso 2 cp para >5 kg - 10 kg de peso	
Milbactor 4 mg/10mg	Praziquantel+Mibemicina	Comprimido								1/2 cp para 0.5 kg - 1 kg de peso 1 cp para >1 kg - 2 kg de peso	
Milbactor 12.5 mg/125mg	Praziquantel+Mibemicina	Comprimido								1 cp para 5 kg - 25 kg de peso 2 cp para >25 kg - 50 kg de peso 3 cp para >50 kg - 75 kg de peso	
Milbactor 16 mg/40mg	Praziquantel+Mibemicina	Comprimido								1/2 cp para 2 kg - 4 kg de peso 1 cp para >4 kg - 8 kg de peso 1.5 cp para >8 kg - 10 kg de peso	
Paramectin 1%	Ivermectina	Solução Injetável								Suínos: 1ml por 33 kg de peso vivo Bovinos: 1ml por 50kg de peso vivo	
Paramectin Pour On 0.5%	Ivermectina	Solução Tópica (pipeta)								1ml por cada 10 kg de peso vivo	
Scalbor Protector Band 4% p/p	Deltametrina	Coleira								Adaptar a coleira conforme tamanho do cão	
Stronghold 15 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para cães e gatos com peso <2.5 kg	
Stronghold 30 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para cães 2,6 kg - 5 kg	
Stronghold 45 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para gatos com peso 2,6 kg - 7,5 kg	
Stronghold 60 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para cães com peso 5,1 kg - 10 kg	
Stronghold 120 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para gatos com peso 7,6 kg - 10 kg	
Stronghold 240 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para cães com peso 10,1 kg - 20 kg	
Stronghold 240 mg	Selamectina	Fipeta								1 pip para cães com peso 20,1 kg - 40 kg	

Marca	API	Apresentação	Espécie						Inter	Exter	Posologia
			Felinos	Caninos	Aves	Suínos	Ovinos	Bovinos			
Stronghold 360 mg	Selamectina	Pipeta									1 pip para cães com peso 40,1 kg – 60 kg
Stronghold Plus 1,5 mg/ 2,5 mg	Selamectina+Sarolaner	Pipeta									1 pip para gatos com peso <2,5 kg
Stronghold Plus 30 mg/ 5 mg	Selamectina+Sarolaner	Pipeta									1 pip para gatos com peso >2,5 kg – 5 kg
Stronghold Plus 60 mg/ 10 mg	Selamectina+Sarolaner	Pipeta									1 pip para gatos com peso >5 kg – 10 kg
Tricobacter	Sulfadimetoxina+ Menadiona (Vitamina K3) + Dimetridazol	Pó para Solução Oral									Aves: <u>Pres.</u> : 1 g a 1,5 g/litro água; <u>Trat.</u> : 2,5 g a 5 g/litro água. Coelhos onívoros: 2,5 g/litro água. Chinchilas: 5 a 8 g/ litro água. Hemeters: 5 g/ litro água. Ovinos: Nematodoses e Cestodoses: 0,2 ml/ kg peso vivo em dose única. Fascioloses: 0,3 ml/ kg peso vivo em dose única. Bovinos: Nematodoses e Cestodoses: equivalente a 0,3 ml/ kg peso vivo em dose única. Fascioloses: 0,4 ml/ kg peso vivo em dose única.
Valben 25 mg/ml	Albendazol	Suspensão Oral									

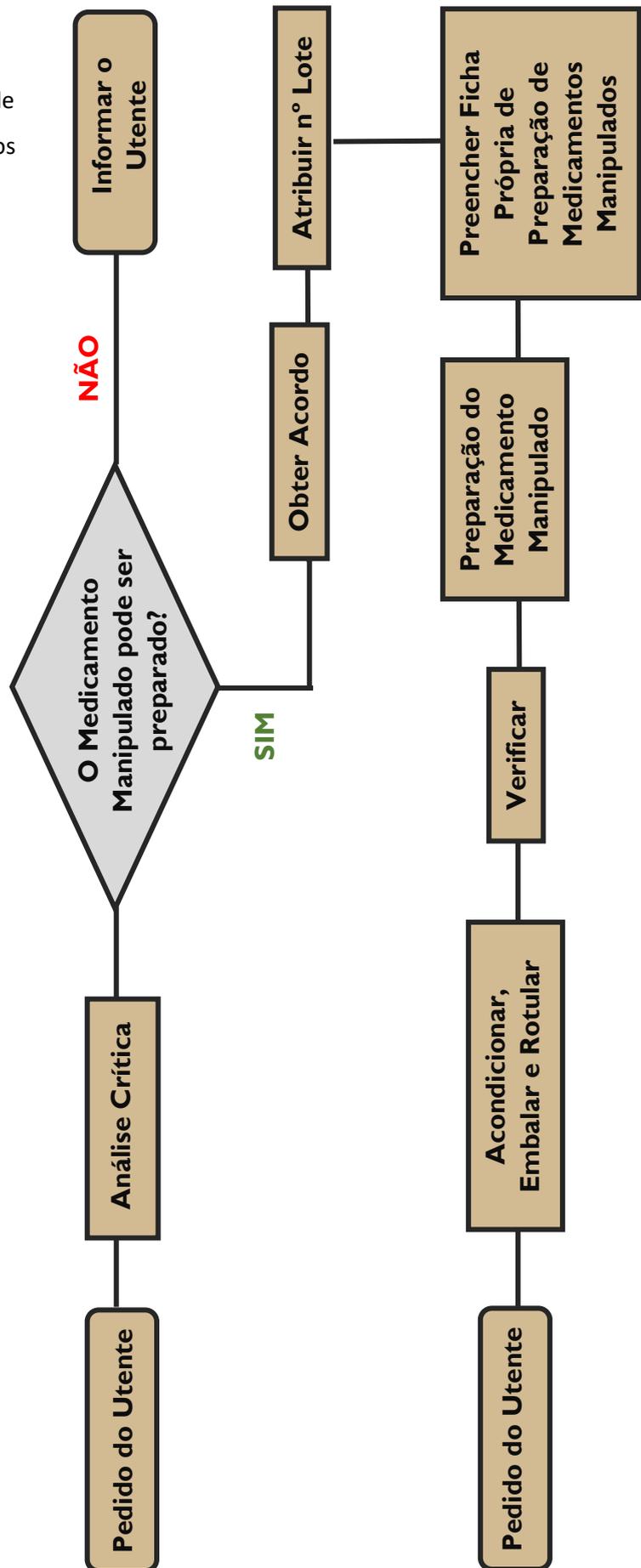
*As informações supracitadas devem ser, sempre que possível, complementadas com a leitura do Folheto Informativo ou RCM do produto veterinário.

**Os RCM's de produtos veterinários encontram-se numa base de dados, designada MedVet, sob a alçada da Direção Geral de Alimentação e Veterinária: <http://medvet.dgav.pt/>



Anexo V

Organograma da Preparação de Medicamentos Manipulados



Anexo VI

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados e Rótulo



Ficha de Preparação

	Lote:	Data:
--	--------------	--------------

Nome Utente	
Residência	
Telefone	
Médico prescritor	
Local de Prescrição	

Matéria Prima	Código Ordem	Qtidde. calc.	Qtidde. pesada	Nº lote	Prazo val.
Quantidade total					

Med. Comercializados

Modus faciendi

Prazo de validade:	Fonte:	Condições de conservação:
---------------------------	---------------	----------------------------------

DT.005.5

Anexo VIII

Ficha Individual de Acompanhamento Cosmético e Dermocosmético

Aconselhamento Cosmético e Dermocosmético

Farmácia Nunes de Sá



Nome: _____

Aconselhado por: _____

Amostra/ Produto



Sugestão de Cuidados de Beleza



Parte III

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Hospital da Senhora da Oliveira E.P.E, Guimarães

Abreviaturas

AO: Assistente Operacional

CAUL: Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

DCI: Denominação Comum Internacional

DGEEC: Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência

DIDDU: Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DM: Dispositivos Médicos

EMA: Agência Europeia do Medicamento

GHAF: Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

HSO: Hospital da Senhora da Oliveira E.P.E

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

NP: Nutrição Parentérica

OMS: Organização Mundial da Saúde

RAM's: Reações Adversas a Medicamentos

SC: Serviço Clínico

SF: Serviços Farmacêuticos

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SPMS: Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E.

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TDT: Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

URF: Unidade Regional de Farmacovigilância

Resumo

De modo a proporcionar o contacto com a realidade dos serviços farmacêuticos hospitalares portugueses, o Estágio em Farmácia Hospitalar é parte integrante da formação dos futuros farmacêuticos, encontrando-se inscrito no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. De seguida será apresentado o Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar, referente ao estágio realizado no Hospital da Senhora da Oliveira E.P.E, em Guimarães, que decorreu entre os meses de maio e junho de 2018, encontrando-se estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), permitindo assim uma abragem dos pontos fortes e fracos do estágio, assim como das oportunidades e ameaças observadas no decorrer do mesmo.

Palavras-chave: serviços farmacêuticos hospitalares, utente, farmacêutico hospitalar.

Abstract

In order to provide contact with the reality of the Portuguese hospital pharmaceutical services, the Hospital Pharmacy Internship is an integral part of the training of future pharmacists and is enrolled in the study plan of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra. A report in Hospital Pharmacy will be presented, related to the training at Hospital da Senhora da Oliveira E.P.E, in Guimarães, which took place between the months of May and June 2018. This report is structured in the form of SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats), which allows an overview of the strengths and weaknesses internship, as well as the opportunities and threats observed in the course of it.

Keywords: hospital pharmaceutical services, hospital pharmacist, patient.

I. Introdução

Num hospital, há uma farmácia, e onde existe uma farmácia, existem farmacêuticos (1) e como tal, torna-se fundamental que esteja contemplado no ciclo de estudos, das futuras gerações de farmacêuticos, uma passagem pela Farmácia Hospitalar. Aqui, o farmacêutico faz parte integrante de uma vasta equipa multidisciplinar de saúde, sendo fulcral na aquisição e gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição, assim como na divulgação de informação de cariz científico e clínico, proporcionada pelas avaliações terapêuticas e monitorizações clínicas (1).

Conhecer, aprender e aplicar os conhecimentos práticos e teóricos, em ambiente de trabalho, torna-se preponderante para o crescimento profissional e até mesmo pessoal de qualquer profissional de saúde, e os Estágios Curriculares surgem com essa finalidade.

Indo de encontro ao referido anteriormente, foi-me possível realizar, entre os meses de maio e junho de 2018, o estágio supracitado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital da Senhora da Oliveira E.P.E (HSO), em Guimarães, instituição de renome nacional e internacional, e a escola ideal para aprofundar e aplicar os meus conhecimentos nesta fase final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A elaboração do presente relatório contempla assim uma abordagem aos pontos fortes e fracos do estágio, e às oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa, sendo que se encontra estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Sistemas de Distribuição do Medicamento

2.1.1.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) (Fig.1) consiste na dispensa de medicamentos a partir da interpretação da prescrição por parte do farmacêutico, das doses de medicação necessárias para cada utente num período de 24h (2). No HSO, esse período pode ir além das 24 horas, devido a aspetos logísticos, pois os serviços



Figura 1. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

farmacêuticos, apesar da existência de um farmacêutico de prevenção, funcionam de segunda-feira a sexta-feira, das 09h às 18h, havendo a necessidade de garantir a medicação para os fins-de-semana e feriados.

Neste circuito de distribuição, o farmacêutico tem um papel fulcral, pois encontra-se na linha da frente para detetar precocemente contra-indicações, interações medicamentosas ou posologias inadequadas, visando uma maior eficácia e segurança do medicamento para o utente. Através deste circuito, consegue-se também racionalizar o uso de medicamentos e dos *stock's* nos serviços hospitalares,

reduzindo-se assim, os desperdícios de medicamentos.

Tive a oportunidade de participar ativamente neste circuito, começando com a validação informática das prescrições, feitas no GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia), no qual analisava o perfil farmacoterapêutico do utente e verificava a existência de possíveis erros de prescrição, como dose ou posologia, e de interações medicamentosas. Para além disso, depois de procedida a validação completa do serviço, processava-o e enviava-o para o Kardex® (Fig.2) (armário de armazenamento vertical de distribuição de medicamentos semiautomático, que otimiza a área de armazenamento existente e aumenta a produtividade, eficiência e especificidade (2)), para que os técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT) procedessem à preparação das malas. Tive a oportunidade, em momento próprio, de fazer esta tarefa permitindo-me verificar que cada serviço clínico (SC) tem uma ou mais malas com

um determinado número de gavetas, devidamente identificadas com o nome do utente, cama e serviço a que se destinam, de modo a eliminar possíveis erros aquando a administração.

Aquando um pedido de medicamento urgente, este era requisitado em modelo próprio (Anexo I) ou via telefónica, e era enviado quando possível por sistema de vácuo ou por um assistente operacional (AO), sempre após a sua validação.

A minha passagem pela “*unidose*” fez-me perceber que existe uma cooperação maximizada



Figura 2. Kardex®

entre todos os profissionais que estão inseridos no circuito do medicamento de modo a que se elimine ou se minimize os possíveis erros que possam ocorrer na distribuição, sendo o farmacêutico uma das peças chave de todo o circuito.

2.1.1.2. Distribuição Tradicional/Clássica

A distribuição tradicional/clássica assegura a reposição de *stocks* de todos os SC que não possuem DDDU e também daqueles que pelas suas características não estão previstos passar para este sistema como é o caso por exemplo do Hospital de Dia Polivalente e das Consultas Externas.

Destaca-se assim a reposição de *stock's* nivelados, a reposição de *stock's* por troca de módulos e a distribuição personalizada.

A reposição por *stok's* nivelados caracteriza-se pela existência de um *stock* fixo, de medicamentos e outros produtos, que está adaptado em função das necessidades do SC e das normas internas do Hospital. A requisição dos produtos é feita através do GHAF, em dia pré-estabelecido, pelo Enfermeiro-Chefe ou substituto. Para alguns medicamentos, como é o caso dos antibióticos para profilaxia pré-operatória, do Misoprostol e do Mifepristone, existe um *stock* no SC e a sua reposição é apenas efetuada após envio do registo de uso nos respetivos modelos. Destaca-se ainda a reposição por esta via dos *kit's* de medicamentos da Unidade de Cirurgia de Ambulatório que eram fornecidos aos utentes pós-cirurgia para um tratamento até 7 dias (3,4), de acordo com a prescrição médica.

A reposição de *stock's* por troca de módulos tem por base a reposição de módulos que possuem, por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI), uma quantidade pré-estabelecida de fármacos organizados em gavetas. No hospital este era o método utilizado para a reposição do carro de urgência, que era feita duas vezes por semana.

Por último, a distribuição personalizada destina-se, como o próprio nome indica, a um utente específico e realiza-se mediante a apresentação de uma prescrição médica e/ou agendamento. Entre os medicamentos cuja requisição e dispensa se efetuam desta forma poder-se-á destacar, por exemplo, os hemoderivados, os estupefacientes e psicotrópicos, os medicamentos extra-formulário e o material de penso. Este é um processo de distribuição utilizado para o fornecimento de medicamentos ao Hospital de Dia Polivalente, que envia com antecedência o agendamento dos tratamentos e as respetivas prescrições médicas para se proceder à sua preparação.

2.1.1.3. Armazém Avançado de Antibióticos e Eletrólitos Concentrados

A criação de um armazém avançado de antibióticos e eletrólitos concentrados no HSO tornou-se fundamental, pois permite a dispensa destes quando os SF se encontram encerrados. Este armazém encontra-se no piso 7 do presente hospital e está sujeito a um controlo restrito e regular, sendo da responsabilidade dos SF, nomeadamente do farmacêutico, repor e debitar os antibióticos e/ou eletrólitos, de acordo com os registos de administração e das quantidades administradas, que são registadas em documento próprio (Anexo I). No que diz ainda respeito aos antibióticos, todos aqueles que necessitam de justificação clínica prévia, não se encontram neste armazém, pois apenas e só são dispensados pelo farmacêutico.

Tive possibilidade de integrar, durante o estágio, neste processo de reposição e de débito destes antibióticos, reconhecendo a importância deste em ambiente hospitalar.

2.1.1.4. Ambulatório

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório (Fig.3) destina-se a utentes que não se encontram internados e para os quais é possível o tratamento no domicílio. Todos



Figura 3. Farmácia de Ambulatório

os medicamentos dispensados são fornecidos de forma gratuita, dado que, por um lado são abrangidos pela lei, ou por outro porque o conselho de administração da instituição o autorizou.

Em ambulatório dispensam-se assim fármacos específicos para patologias bem definidas, como a *Hepatite B*, a *Hepatite C*, o *VIH/Sida*, a *Artrite Reumatoide*, as *neoplasias* (mama, leucemias, próstata), entre outros, geralmente para um mês

de tratamento, salvo exceções em que poder-se-iam dispensar medicamentos até três meses de tratamento.

Ao longo do estágio tive oportunidade de desenvolver várias atividades neste sector, nomeadamente no que diz respeito à dispensa dos medicamentos supracitados e do fornecimento de todas as indicações farmacêuticas necessárias e pertinentes.

O programa de débito utilizado em ambulatório é exatamente o mesmo que é utilizado para os débitos internos do hospital, o GHAF, e através do processo inscrito no cartão da farmácia cedido a todos os utentes (Anexo II), tínhamos à disposição todo o histórico terapêutico do utente, possibilitando-nos uma abordagem mais completa aquando a dispensa.

Perante um utente que levantaria pela primeira a vez os medicamentos da farmácia hospitalar, era sempre fornecido um termo de responsabilidade (Anexo III), no qual este se responsabilizava pela boa utilização do medicamento e garantia o armazenamento e transporte dos mesmos nas condições de conservação indicadas pelos farmacêuticos.

A conferência do receituário em ambiente hospitalar torna-se fulcral para detetar possíveis erros associados à dispensa, sendo que diariamente dá-se o processamento e verificação dos mapas por centro de custo, tendo sido uma das minhas funções aquando a minha passagem pelo ambulatório.

Resta-me ressaltar que o papel do farmacêutico, nomeadamente o farmacêutico hospitalar, não se limita à dispensa do medicamento na dose e nas condições corretas e com o fornecimento da informação para uma adequada utilização, cabe também ao farmacêutico hospitalar também efetuar a monitorização da terapêutica, de modo a contribuir para a deteção de quaisquer reações adversas, que devem ser notificadas, e prevenir, identificar ou resolver problemas relacionados com a utilização dos medicamentos de forma a conseguir os melhores resultados em saúde.

2.1.2. Medicamentos Sujeitos a Legislação Restrita

2.1.2.1. Hemoderivados

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os medicamentos derivados do plasma humano são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, obtidas de plasma de dadores humanos sãos, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação. Destaca-se a albumina, as imunoglobulinas e os fatores da coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos pro-trombínicos), como exemplos destes produtos (5).

A sua requisição é efetuada em modelo próprio (Anexo IV) e é feita para um utente específico. A sua dispensa é feita unicamente pelo farmacêutico, e à qual tive oportunidade de executar durante o estágio, e obedece ao preenchimento do *Quadro C* do modelo supracitado (engloba a atribuição de um número sequencial de requisição, nome do produto, nº de lote e laboratório de origem, quantidade dispensada, nº do certificado do INFARMED I.P. – CAUL (Certificado de Autorização de Utilização de Lotes) –, a inserção da data do fornecimento e assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa) e conseqüente débito informático ao utente. Todas as embalagens fornecidas são etiquetadas com o nome do utente e nº do processo, ressaltando possíveis erros aquando a sua administração nos SC.

2.1.2.2. Psicotrópicos e Estupefacientes

A distribuição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos exige um tipo de distribuição especial dada as suas características particulares.

No hospital, todos os SC possuíam um *stock* fixo de estupefacientes e psicotrópicos que era definido entre os Serviços Farmacêuticos e o Enfermeiro Chefe de cada serviço, sendo a sua reposição de *stock* era feita, assim como os hemoderivados, em modelo próprio, (Anexo V), na qual deveria constar o princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem, nome dos utentes e quantidades administradas.

Durante o estágio foi-me possível dispensar estes medicamentos, sendo que quando chegavam aos serviços farmacêuticos as requisições supracitadas, eu atribuía-lhes um número sequencial, verificava o que era requisitado, como o princípio ativo e a respetiva quantidade, debitava informaticamente, ao respetivo SC, e finalmente preparava e dispensava em saco preto selado. Todas as requisições eram assinadas quer pelo farmacêutico aquando a dispensa, quer pelo Enfermeiro responsável pelos estupefacientes e psicotrópicos aquando a sua entrega.

2.1.3. Preparação de Medicamentos Estéreis

2.1.3.1. Misturas para Nutrição Parentérica

A nutrição parentérica (NP) encontra-se indicada sempre que não haja a possibilidade de estabelecer uma nutrição entérica adequada, por malformação, doença ou imaturidade, como anomalias *major* do aparelho gastrointestinal (atresia intestinal), doenças que atinjam gravemente o tubo digestivo (enterocolite necrosante) e a prematuridade dos recém nascidos (<28 semanas)(6).

Atualmente, o mercado apresenta uma grande variedade de bolsas para nutrição parentérica, no entanto, existem casos às quais estas não conseguem dar resposta e por isso, o papel dos SF e do farmacêutico é fulcral para a preparação de fórmulas personalizadas.

No presente hospital, a preparação personalizada de bolsas para NP destina-se sobretudo ao Serviço de Neonatologia, nomeadamente para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

Nós farmacêuticos, aquando uma prescrição deste género, deveremos ter em atenção vários aspetos, nomeadamente possíveis incompatibilidades entre os compostos prescritos, a posologia, os volumes a serem administrados, as condições de administração e a duração do tratamento.

Enquanto estagiário, pude assistir às preparações e planeamento das mesmas, permitindo-me ligar os conceitos teóricos adquiridos na faculdade à componente prática. Numa primeira fase, são transcritos os dados da prescrição médica para o programa informático que, automaticamente, faz um acréscimo ao valor prescrito (compensação de possíveis perdas de volume nos sistemas de perfusão), sendo que depois são feitos os rótulos para identificação das preparações (Anexo VI). Posteriormente, já em sala assética com câmara de fluxo laminar horizontal (Fig.4), refaz-se o liofilizado de vitaminas hidrossolúveis e prepara-se a solução de heparina, seguindo-se a adição dos componentes de maior volume, como a glucose a 5% e 10% e a solução de aminoácidos, e depois a adição dos eletrólitos monovalentes, eletrólitos bivalentes (o cálcio é o último a ser adicionado), verificando-se sempre se existe a formação de precipitados ou pequenas partículas em suspensão. As vitaminas hidrossolúveis são as últimas a ser adicionadas a esta solução, pois como conferem cor, impede o operador de visualizar os fenómenos supracitados. A solução contida na bolsa é homogeneizada, por inversão, de forma a evitar fenómenos de floculação localizada e após eliminado todo o ar é fechada hermeticamente. Resta assim, a preparação e acoplação ao sistema para administração parentérica da solução lipídica que é feita em seringa opaca, devido à fotosensibilidade. Depois de preparada, faz-se o controlo de qualidade da a bolsa, que posteriormente é rotulada, embalada, e enviada devidamente ao serviço requisitante (Anexo VII - IX).



Figura 4. Sala assética com câmara de fluxo laminar horizontal, destinada à preparação personalizada de bolsas para nutrição parentérica

Todos os componentes utilizados são posteriormente debitados ao SC no GHAF, com o registo dos lotes de cada componente, para a necessidade de rastreamento.

2.1.3.2. Preparação de Citotóxicos

No HSO, a preparação de medicamentos citotóxicos é efetuada de forma centralizada na Unidade de Preparação de Medicamentos Citotóxicos (Fig.5) localizada nos Serviços Farmacêuticos.

Aquando a passagem por esta unidade, foi-me permitido integrar e participar nas várias atividades que nela decorrem, desde o momento da validação farmacêutica da prescrição até ao celamento do produto para transporte.

As prescrições são feitas, em modelos próprios, de acordo com protocolos terapêuticos (7), como por exemplo, *FOLFIRI + BEVACIZUMAB* – Irinotecano, Levofolinato de

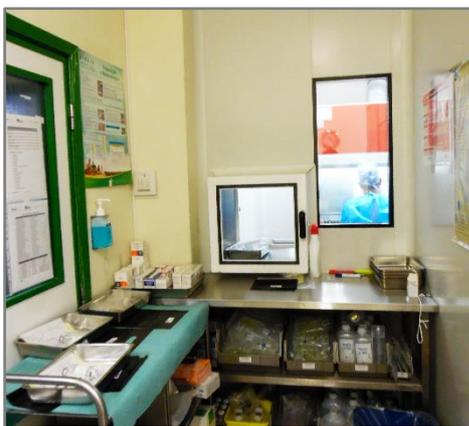


Figura 5. Unidade de Preparação de Citotóxicos

sódio, 5-Fluorouracilo (bolús e bomba de perfusão contínua) e bevacizumab (Anexo X), para o cancro do cólon metastizado. Estas são enviadas aos SF, normalmente, com antecedência, de modo a que seja efetuada a dupla verificação e cálculo de determinados dados, como a posologia prescrita para cada citotóxico em função da superfície corporal ou peso do utente, a análise de eventuais reduções das doses explícitas na prescrição, o cálculo do volume de citotóxico a ser

utilizado, o volume final e o ritmo de perfusão.

Todas as preparações eram delineadas no dia anterior à sua administração, sendo que o farmacêutico, e eu próprio sob a sua supervisão, procede ao débito informático dos consumos e elabora as listas de medicamentos necessários, nomeadamente a medicação pré e pós-terapêutica antineoplásica, preparada de forma individualizada, e os medicamentos necessários para as preparações propriamente ditas. Para além do referido anteriormente, é ainda feita a impressão dos rótulos identificativos correspondentes a cada um dos citotóxicos e o registo dos respetivos lotes e validade dos ativos utilizados.

No dia de preparação, são aguardados os “Ok´s” (Anexo XI) por parte das Enfermeiras do Hospital de Dia de Oncologia, procedendo-se à preparação do tabuleiro com os medicamentos citotóxicos, solventes rotulados e outros materiais necessários. A medicação preparada, depois de passar por um controlo restrito de qualidade (Anexo XII), é colocada num saco selado, tendo-se sempre o cuidado de que as preparações fotossensíveis, como o

5-Fluorouracilo e o Levofolinato de Sódio, eram colocadas em saco preto e seguidas em mala própria para o Hospital de Dia pelo AAM (Anexo XIII).

O farmacêutico hospitalar, torna-se um dos marcos principais no circuito de preparação de citotóxicos, e isto foi perfeitamente visível durante as tarefas, de grande responsabilidade, que desempenhei durante o meu estágio nesta unidade farmacêutica.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Ruturas de Stock de Medicamentos

A rutura de *stock*, principalmente em ambiente hospitalar, levanta alguma preocupação, dado que poderá levar a comprometimentos terapêuticos, principalmente se se falar em medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar, como o caso dos anti-retrovíricos. Felizmente, são casos esporádicos, mas que devem ser levados em consideração máxima, principalmente quando a rutura se mantém por períodos prolongados. Isto acontece em todos os hospitais, quer nacionais ou internacionais, e o HSO não é exceção. Aquando a minha passagem pelo ambulatório, pude verificar esta fragilidade interna, nomeadamente no Truvada® (Emtricitabina+Tenofovir – análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (8)), que devido a ruturas, levava à dispensa do medicamento apenas para o tratamento de três dias, chegando em alguns casos a não existir medicação para fornecer aos utentes.

Claro está, que tal situação foi sendo resolvida, salvaguardando o tratamento dos utentes, apesar de a meu ver, existirem vários entraves impostos que ficam além dos SF.

2.2.2. Receitas Eletrónicas em Dispensa de Ambulatório

Segundo o *Despacho n.º 2935-B/2016*, a génese da Receita Eletrónica vem garantir uma maior racionalização no acesso ao medicamento, uma diminuição de custos na prescrição e a adequada monitorização de todo o sistema de prescrição e dispensa (9). Para além do referido anteriormente, não inscrito em despacho, mas a meu ver importante, a implementação desta prática diminuirá, consideravelmente, o consumo de papel e contribuirá para uma diminuição da pegada ecológica portuguesa.

Aquando a dispensa dos medicamentos em regime de ambulatório é necessária a assinatura do utente ou cuidador, e como tal, tornava-se imprescindível imprimir a receita, prescrita eletronicamente. Ora, isto faz com que “a diminuição de custos na prescrição” e a “diminuição do consumo de papel”, supracitados, não faça qualquer sentido, dado que a cada

impressão se encontra associado um custo e uma folha de papel. Existem formas de contornar esta problemática, nomeadamente com a utilização do Cartão de Cidadão, que possui a assinatura digital (10), ou a utilização de um tapete digitalizador, que permite a assinatura digital em tempo real, sendo que a impressão da receita apenas e só se justificava em utentes ou cuidadores que não sabem escrever.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Unidade Regional de Farmacovigilância

Segunda a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a farmacovigilância é uma atividade que tem como principais objetivos prevenir os danos causados por reações adversas em seres humanos decorrentes da utilização de medicamentos, e ainda promover a utilização segura e eficaz de medicamentos, em especial através da disponibilização atempada de informações sobre a segurança de medicamentos a utentes, profissionais de saúde e público em geral (11).

Em Portugal, o sistema nacional de farmacovigilância encontra-se sob a alçada do INFARMED I.P., sendo este responsável pela interligação das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a EMA (12).

No HSO encontra-se integrada uma das URF nacionais, sendo esta responsável pelo processamento e análise de reações adversas a medicamentos (RAM's) comunicadas nos distritos de Bragança, Viana do Castelo, Braga e Vila Real (Fig.6), assim como na colaboração da avaliação de processos de âmbito europeu e na deteção de sinal de segurança e/ou qualidade (13).

Posto isto, durante o estágio, tive a felicidade de ver o funcionamento da unidade e de assistir ao tratamento das RAM's notificadas nas regiões supracitadas, nomeadamente daquelas feitas por mim aquando a minha passagem pelo Ambulatório do presente hospital (Anexo XIV - XV). Hoje em dia, a notificação das RAM's é muito simples e intuitiva, e durante a minha passagem por esta unidade, reforcei ainda mais a minha ideia acerca da importância e relevância

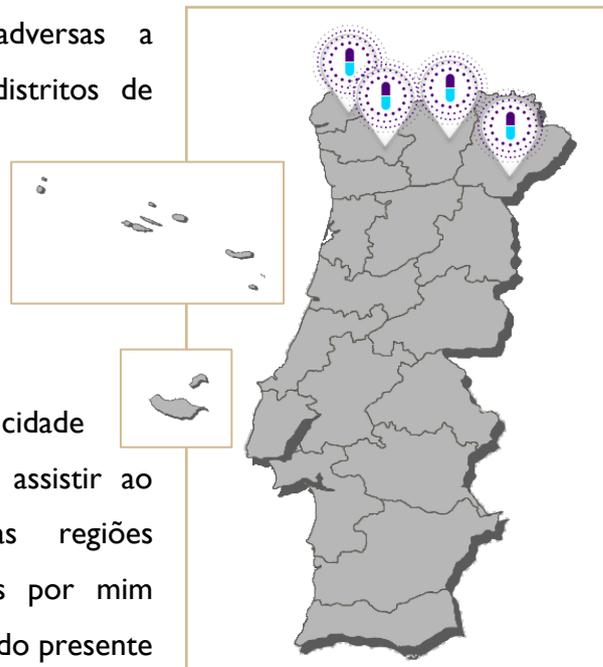


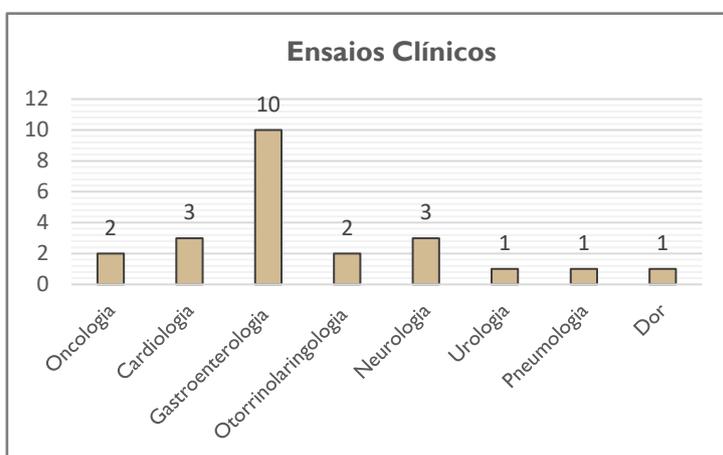
Figura 6. Área de atuação abrangida pela URF Guimarães

da notificação por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, que está em constante interação com os utentes e os medicamentos.

2.3.2. Ensaios Clínicos

Segundo os dados do relatório referente às *Instituições Hospitalares com mais Despesa em Atividades de I&D em 2016*, apresentado pela Direção-Geral de Estatísticas da Educação e Ciência (DGEEC) (14), o HSO é top 10 no que diz respeito ao investimento em investigação e desenvolvimento, sendo que desde 2014, que o crescimento do número de ensaios clínicos tem sido constante, verificando-se um crescimento de 30% no primeiro semestre de 2017 (15).

Neste momento, estão a decorrer 23 ensaios clínicos (Fig.7), de fase II, III e IV, que



abrangem diferentes especialidades, destacando-se os 43,5% dos estudos na área da Gastroenterologia.

Todas as informações de cada ensaio, como o *dossier* e os próprios medicamentos em estudo, encontravam-se num armário fechado, devidamente identificado, numa sala restrita dos SF com o devido controlo de temperatura,

Figura 7. Ensaios clínicos a decorrer no Hospital Senhora da Oliveira, por áreas Clínicas

humidade, sempre respeitando os requisitos impostos pela entidade responsável pelo ensaio.

Durante o estágio, foi-me possível verificar que os farmacêuticos possuem um papel preponderante dentro da equipa multidisciplinar que coordena os ensaios clínicos, sendo estes os que asseguram a sua entrada, o seu armazenamento, e grande parte dos registos impostos pelo promotor. É uma área emergente dentro da farmácia e que acaba por ser uma oportunidade de reafirmação das capacidades e competências do farmacêutico.

2.3.3. Formação

A formação de qualquer profissional de saúde não é finita e limitada, assistindo-se assim a uma necessidade constante de atualização de conhecimentos. Tais formações, sejam elas feitas nos próprios locais de trabalho, como o hospital, ou realizadas por outras entidades externas, tornam-se assim fundamentais para garantir os melhores cuidados de saúde possíveis.

Durante o estágio, tive oportunidade de participar numa formação dirigida para farmacêuticos, organizada pela *Gilead*, e cujo tema era “*Atualizações em VIH/SIDA*” (Anexo XVI). Esta formação permitiu-me reconciliar e relembrar alguns conceitos, nomeadamente no que diz respeito aos mecanismos de ação dos diferentes fármacos utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (VIH), tornando-se para mim, uma mais valia aquando a dispensa destes medicamentos em regime de ambulatório.

2.4. Ameaças

2.4.1. Compras Centralizadas/Agregadas de Medicamentos

O conceito de compras centralizadas de medicamentos na saúde surge com o objetivo de consolidar uma efetiva e contínua racionalização de recursos e uniformização de procedimentos no Serviço Nacional de Saúde (SNS) e garantir uma maior eficácia e eficiência das compras públicas. Cabe aos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E. (SPMS, E. P. E.), no âmbito do Despacho n.º 1571-B/2016, assegurar a aquisição dos bens e dos serviços referidos anteriormente (16,17).

O HSO gere as suas compras desta forma, embora recorra aos concursos públicos para os produtos que não estejam incluídos no catálogo disponibilizado pelo SPMS, E.P.E. Segundo o relatório de 2017, feito pela entidade supracitada, o hospital gerou uma poupança de aproximadamente 1,2 milhões de euros com a aquisição de medicamentos, consumíveis, dispositivos médicos (DM) e serviços por este método de compras centralizado/agregado (18).

Se analisarmos os dados e os objetivos referidos anteriormente, não vemos as compras centralizadas/ agregadas como uma ameaça, pelo contrário, vemos como um bom caminho em termos de poupanças na saúde portuguesa. Todavia, existem aspetos por trás dos números indicados, que as tornam realmente uma ameaça, nomeadamente no que diz respeito à aquisição de medicamentos e DM. Os critérios técnicos de adjudicação de medicamentos nestes casos, resumem-se fundamentalmente ao preço mais baixo existente no mercado, sendo que algumas características, como os custos médicos diretos, associado ao cálculo de todos os produtos e materiais necessários às manipulações técnicas essenciais da administração do medicamento, não são tidos em consideração.

Em suma, esta reforma no SNS é apenas o início para uma poupança eficaz, pois no caso dos medicamentos, estes não devem ser considerados com produto final, mas sim como parte integrante de todo um processo.

3. Conclusão

O dia-a-dia de um estagiário, ou até mesmo de qualquer profissional, é moldado pelo ambiente que é vivido no local de estágio/ trabalho, tornando-se o ponto de partida para o sucesso ou insucesso do mesmo.

Desde o primeiro dia de estágio, que senti um ambiente positivo nos SF do HSO, sendo que associado a um ótimo acolhimento por toda a equipa, inclusive farmacêuticos, TDT, assistentes operacionais e administrativos, fez com que os dois meses de estágio fossem altamente produtivos e enriquecedores. Toda a equipa dos SF se mostraram 100% disponíveis para me ajudar e ensinar, seja em que momento fosse, tornando este, um local, uma escola eficaz para o acolhimento de estudantes.

Esta passagem pelos serviços farmacêuticos hospitalares, reforçou a minha ideia acerca da função do farmacêutico no seio hospitalar. Este possui uma enorme responsabilidade, dado ser um dos marcos principais do circuito do medicamento, reafirmando-se como essencial na monitorização e redução/ eliminação de possíveis de erros de medicação, contribuindo assim para a segurança do utente.

Fruto da minha passagem pela Unidade de Farmacovigilância, ressalvo a urgente necessidade de notificações de RAM's, por parte dos farmacêuticos, que é *minuta* em relação a outros profissionais de saúde, dado que, como parte integrante das nossas funções profissionais, cabe-nos ter sensibilidade de notificar e contribuir para uma maior segurança da utilização dos medicamentos.

Em suma, estes dois meses de estágio permitiram-me colher um vasto e importante conhecimento, tendo-se tornado um marco importante na minha aprendizagem e no meu crescimento pessoal e profissional.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 14 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Manual da Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 3 de agosto 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 75/2013**. Diário da República, 1.ª série - N.º 107 (04/06/2013) 3218–3219. [Acedido a 8 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/75/2013/06/04/p/dre/pt/html>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 13/2009**. Diário da República, 1.ª série - N.º 7 (12/01/2009) 232. [Acedido a 8 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/13/2009/01/12/p/dre/pt/html>
5. BRAGA, FLORBELA - **Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Boletim do CIM. 107 (2013) 1–2.
6. SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA - **Nutrição parentérica no recém-nascido: 1ª revisão do Consenso Nacional**. Acta Pediátrica Portuguesa. 39(3) (2008) 125–34.
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Preparação de Citotóxicos**. [Acedido a 2 de agosto 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
8. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO (EMA) - **Resumo das Características do Medicamento - Truvada®**. [Acedido a 11 de agosto 2018]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Despacho nº2935-B/2016**. Diário da República, 2.ª série

— N.º 39 (25/02/2016) 6702(2)-6702(3). [Acedido a 8 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/73726006>

10. AGÊNCIA PARA A MODERNIZAÇÃO ADMINISTRATIVA, I.P. (AMA) - **Assinatura Digital**. [Acedido a 11 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <https://www.autenticacao.gov.pt/cc-assinatura>

11. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO (EMA) - **Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP)**. [Acedido a 8 de agosto 2018]. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/03/WC500224566.pdf

12. INFARMED I.P. - **Farmacovigilância**. [Acedido a 7 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>

13. HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA, E.P.E. - **Unidade de Farmacovigilância de Guimarães**. [Acedido a 7 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/Lservico.asp?c=442>

14. DIREÇÃO-GERAL DE ESTATÍSTICAS DA EDUCAÇÃO E CIÊNCIA (DGEEC) - **As Instituições Hospitalares com mais Despesa em Atividades de I&D em 2016**. [Acedido a 13 de agosto 2018]. Disponível na Internet: [http://www.dgeec.mec.pt/np4/206/%7B\\$clientServletPath%7D/?newsId=904&fileName=ipctnl6i_Listas20e10MaisHospitais.pdf](http://www.dgeec.mec.pt/np4/206/%7B$clientServletPath%7D/?newsId=904&fileName=ipctnl6i_Listas20e10MaisHospitais.pdf)

15. HOSPITAL DA SENHORA DA OLIVEIRA, E.P.E. - **Ensaio clínico crescem 30% no Hospital de Guimarães**. [Acedido a 7 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/page3.asp?b=212>

16. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Despacho n.º 1571-B/2016**. Diário da República, 2.ª série — N.º 21 (01/02/2016) 3834(3) - 3834(4). [Acedido a 11 de agosto 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/73360516>

17. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E.P.E. - **Visão e Missão**. [Acedido a 11 de Agosto 2018]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/missao/>

18. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E.P.E. - Relatório de Aferição de Poupanças de 2017. [Acedido a 13 de Agosto 2018]. Disponível na Internet: http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/04/SPMS_Relatório-Poupanças_2017.pdf

A NEXOS

Anexo I

Modelo para os pedidos de medicamentos urgentes e para o registo da administração e das quantidades administradas de antibióticos do Armazém Avançado de Antibióticos e Eletrólitos Concentrados.

<p>CENTRO HOSPITALAR DO ALTO AVE, E.P.E.</p> <p>INFORMAÇÃO: _____</p> <p>DATA ____ / ____ / ____ HORA: _____</p>	<p>SERVIÇO: _____</p>
	<p>DOENTE: _____</p> <p>CAMA: _____</p>
<p>Mod. 480</p> <p>ASSINATURA: _____</p>	

Anexo II

Cartão da Farmácia de Ambulatório



Hospital da Senhora da Oliveira
GUIMARÃES E.P.E.

Nome do Utente



Número de Processo

Horário de atendimento: 9h00-17h30

Anexo 

Termo de Responsabilidade



Serviços Farmacêuticos

Pág. 1/1

083_Reg_FAR

E1.R0 | 13.05.2015

Termo de Responsabilidade

Eu, _____, portador do C.C./B.I. n.º _____, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do Centro Hospitalar Alto Ave, EPE, responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas. Responsabilizo-me também por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.

Os medicamentos podem ser levantados (indicar nome e BI/CC) por:

O utente:

Data: ___/___/___

De acordo com modelo anexo à CN n.º 01/CD/2012 do INFARMED

Anexo VII

Controlo e Garantia de Qualidade de Preparações de Nutrição Parentérica

 GOVERNO DE PORTUGAL		MINISTÉRIO DA SAÚDE		 CHAA Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE		Serviços Farmacêuticos		Código 00_Reg_FAR Pág. 1 / 1	
Controlo/Garantia de Qualidade – Unidade de Preparação de Nutrição Parentérica									
Data: _____					Farmacêutico Responsável: _____				
Controlo de Qualidade		Protocolo: _____							
Volumes do doente		Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.
Garantia de Qualidade		S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote
Controlo físico-químico		Farm.	Farm.	Farm.	Farm.	Farm.	Farm.	Farm.	Farm.
P A R A M E T R O S	Cor	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>
	Formação de gás	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Formação de precipitado	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Confirmação de rótulo								
	Identificação da preparação								
	Concentração da preparação								
	Quantidade nominal								
	Nome do doente								
	Data de preparação/lote								
	Prazo de validade								

Anexo VIII

Documento de Transporte – Nutrição Parentérica



Serviços Farmacêuticos

Código
00_Reg_FAR
Pág. 1 / 1

Documento de Transporte - Nutrição Parentérica

Serviço de Cuidados Intensivos de Neonatologia

Data	Hora	Identificação	Assinatura do Enfermeiro Responsável

Anexo IX

Documento de Receção – Nutrição Parentérica



Serviços Farmacêuticos

Código
00_Reg_FAR
Pág. 1 / 1

Documento de Receção- Nutrição Parentérica
Serviço de Cuidados Intensivos de Neonatologia

Identificação	Data/Hora da Preparação	Farmacêutico Responsável

Entregue por: _____ (Assinatura legível) N° mecanográfico: _____ Data: _____ Hora: _____	Recepcionado por: _____ (Assinatura legível) N° mecanográfico: _____ Data: _____ Hora: _____
--	--

Anexo X

Protocolo Terapêutico FOLFIRI + BEVACIZUMAB

CENTRO HOSPITALAR DO ALTO AVE, E.P.E.

Serviço de Oncologia
032_Reg_ONC
2ª Edição

Protocolo: FOLFIRI + Bevacizumab Nº Folha: (1402)

Diagnóstico _____ Intuito _____

Nº de ciclos _____ Periodicidade 14/14 dias

Peso 40kg Altura 1.63m Superfície Corporal 1.39m² Médico _____

TERAPEUTICA ANTINEOPLASICA				
Data	Farmaco	Dose	Modo de administração	Dias
10.4.16	Irinotecan (180mg/m ²)	149	mg em 250 mg SF perfusão de 60 minutos	Dia 1
			Volume do Fármaco (ml) 7.45	
			Volume Final (ml) 257.45	
			Débito (ml/h) 257.45	
	Levofolinato de sódio (200mg/m ²)	166	mg em bólus	Dia 1
			Volume do Fármaco (ml) 3.32	
			Volume Final (ml) 3.32	
			Débito (ml/h) 3.32	
	5-fluorouracilo (400mg/m ²)	331	mg em bólus	Dia 1
			Volume do Fármaco (ml) 6.62	
			Volume Final (ml) 6.62	
			Débito (ml/h) 6.62	
	5-fluorouracilo (2400mg/m ²)	1487	mg em perfusão contínua de 46 h (Bomba)	Dia 1-2
			Volume do Fármaco (ml) 397.4	
			Volume Final (ml) 1.00	
			Débito (ml/h) 2	
	Bevacizumab (5mg/Kg)	120	mg diluida em 100 ml de SF, perfusão de 90 minutos após QT (1ª administração) perfusão de 60 minutos antes QT (2ª administração) em perfusão de 30 minutos após QT (seguintes)	Dia 1
			Volume do Fármaco (ml) 4.8	
			Volume Final (ml) 104.8	
			Débito (ml/h) 209.6	
MEDICACAO PRE-TERAPEUTICA ANTINEOPLASICA				
	Dexametasona	10 mg diluido em 100 cc de SF, perfusão de 5 min.		Dia 1
	Palonossetron	0.25 mg EV em bolus		Dia 1
	Atropina	0.25 mg SC (em SOS se síndrome colinérgico) e D1 (nos ciclos após se observar síndrome colinérgico)		SOS /D1
MEDICACAO POS-TERAPEUTICA ANTINEOPLASICA				
	Dexametasona	8 mg PO, após pequeno-almoço		D2,3
ANALISES				
	Perfil 1+	Combour (se proteinuria superior a 1+, colher urina tipo II)		D1
	Perfil 2	+CEA + CA19.9		4/4SM
1ª Validação: _____		2ª Validação: 8 25.5 10.4.18		

10.4.16

10.4.18

Anexo **XI**

Receção de Ok's – Unidade Preparação de Citotóxicos



MINISTÉRIO DA SAÚDE



CHAA
Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE

Serviços Farmacêuticos

Código

041_Reg_FAR

Pág. 2 / 1

Preparação de Quimioterapia/Recepção de "Ok's"

Data: ___/___/_____

Farmacêutico: _____

Identificação do doente	Protocolo Terapêutico	Hora O.K.	Hora de saída da C.F.L.V.	Hora de Envio

Anexo XII

Controlo e Garantia de Qualidade – Unidade Preparação de Citotóxicos

 GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE	 CHAA Centro Hospitalar do Alto Ave, EPE	Serviços Farmacêuticos	Código 044_Reg_FAR Pág. 1 / 1	
Controlo/Garantia de Qualidade – Unidade Centra. Preparação Citotoxicos				
Data:		Farmacêutico:		
Controlo de Qualidade	Protocolo: _____			
Vinheta do doente	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	
	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	
Garantia de Qualidade	Farm.	Farm.	Farm.	
P A R A M E T R O S	Controlo físico-químico			
	Cor	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>
	Formação de gás	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Formação de precipitado	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Confirmação do rótulo:			
	Identificação de preparação			
	Concentração de preparação			
	Quantidade nominal			
	Nome do doente			
	Data de preparação/lote			
Prazo de validade				
Controlo de Qualidade	Protocolo: _____			
Vinheta do doente	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	
	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	
Garantia de Qualidade	Farm.	Farm.	Farm.	
P A R A M E T R O S	Controlo físico-químico			
	Cor	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>
	Formação de gás	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Formação de precipitado	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Confirmação do rótulo:			
	Identificação de preparação			
	Concentração de preparação			
	Quantidade nominal			
	Nome do doente			
	Data de preparação/lote			
Prazo de validade				
Controlo de Qualidade	Protocolo: _____			
Vinheta do doente	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	Fab. n. Quant.	
	S.A./Lote	S.A./Lote	S.A./Lote	
Garantia de Qualidade	Farm.	Farm.	Farm.	
P A R A M E T R O S	Controlo físico-químico			
	Cor	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>	CONFORME <input type="checkbox"/> NÃO CONFORME <input type="checkbox"/>
	Formação de gás	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Formação de precipitado	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	PRESENTE <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>
	Confirmação do rótulo:			
	Identificação de preparação			
	Concentração de preparação			
	Quantidade nominal			
	Nome do doente			
	Data de preparação/lote			
Prazo de validade				

Anexo XIII

Registo de Transporte/ Recepção de Preparações Citotóxicas



Serviços Farmacêuticos

Código
043_Reg_FAR
Pág. 2 / 1

Registo de Transporte/Recepção de Preparações Citotóxicas

Data: ___/___/___

Farmacêutico: _____

Identificação do doente	Hora do "Ok"	Hora de Envio	Assinatura do Assistente operacional	Hora de chegada ao Serviço	Assinatura do Enfermeiro

Anexo XIV

Notificação de Reação Adversa – Anastrozol Farmoz

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos	
 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	
Nº de Submissão <input type="text" value="FO-PS-G201806-703"/>	Data Submissão <input type="text" value="26-06-2018"/>
Reações Adversas	
Reação 1	
Descrição da RAM	
<input type="text" value="Queixas Oculares, lacrimejar constante, prurido"/>	
Evolução da Reação	Crítérios de Gravidade
<input type="text" value="Persiste sem Recuperação"/>	<input type="text" value="Clinicamente importante"/>
Data de Início	Data de Fim
<input type="text" value="24-05-2018"/>	<input type="text"/>
Duração da Reação	Causalidade
<input type="text" value="1 Meses"/>	<input type="text"/>
Descrição do Tratamento	
<input type="text" value="1 comprimido 1 mg de 24 em 24 horas"/>	



Medicamentos

Medicamento 1

Medicamento

Anastrozol Farmoz/Anastrozol, Comprimido revestido por película, 1 mg

Lote

70913

Tipo de Autorização

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

Data de Início

17-06-2015

Data de Fim

Via da Administração

Oral (via)

Dosagem

1 mg

Forma Farmacêutica

Comprimido

Medida Tomada

Dose Inalterada

Indicação Terapêutica

Cancro da Mama

Doente

Iniciais

MMSR

Sexo

Feminino

Data de Nascimento

10-12-1949

Idade à Data da RAM

68 Anos

Peso (kg)

Altura (cm)



Notificador

Nome Próprio

Jorge Miguel

Apelido(s)

Faria

Concelho

Guimarães

Local de Trabalho

Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, EPE

Código Postal

4815

Localidade

Guimarães

Qualificação

Outro Profissional de Saúde

Email

jorgemvfaria@gmail.com

Telefone/Telemóvel

[REDACTED]

Nº Carteira/ Cédula Profissional

[REDACTED]

Outra Informações

Medicamento Concomitante

Alprazolam0,5;Perindopril8;Atorvastatina40;Esomeprazol20;Metformina700;levotiroxina0,1mc

Ocorreu Erro de Medicação ?

Outras Informações

Fez AnastrozolTeva e depois para AnastrozolFarnoz, sendo q a partir desse momento apresenta queixas ao nível ocular, nomeada/ lacrimejar e prurido constante. Outrora, fizera o medicamento em questão e apresentou os mesmos sintomas, sendo necessário a sua suspensão e troca por outro genérico.

Anexo XV

Nexo de Causalidade atribuída à Reação Adversa Notificada – Anastrozol Farmoz

Causalidade atribuída à notificação de reações adversas a medicamento - PT-INFARMED-G201806-703 Caixa de entrada

noreply@infarmed.pt quinta, 28/06, 12:16

Exmo. Sr. Jorge Miguel Faria

Recebemos a notificação de suspeita de Reações Adversas a Medicamento (RAM) que muito agradecemos.

A notificação espontânea ficou registada na base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância com o n.º PT-INFARMED-G201806-703.

A notificação espontânea refere-se a um caso sobre um(a) Idoso, do sexo Feminino, de 68 anos, que apresentou queixas oculares, prurido; Queixas Oculares, lacrimejar constante, prurido; Fazia anastrozol leva sem queixas associado à utilização de Anastrozol Farmoz. A RAM é considerada provavelmente atribuível à alteração terapêutica referida atendendo à relação temporal com os sintomas e pelo facto de o doente referir a mesma sintomatologia quando no passado foi realizada a mesma alteração terapêutica.

Informamos ainda que as reações adversas foram classificadas individualmente, de acordo com a tabela seguinte:

Medicamento Suspeito	RAM (MedDRA)	Descrita	Causalidade
Anastrozol Farmoz	Eye pruritus	Não	Provável
	Lacrimation increased	Não	Provável
	Product substitution issue generic to generic		Não Aplicável

Agradecemos mais uma vez a disponibilidade para notificar as suspeitas de reações adversas identificadas, o que constitui um contributo indispensável para um melhor conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos. Para qualquer esclarecimento que considere pertinente sobre o assunto em causa sugerimos o endereço eletrónico: farmacovigilancia@hospitaldeguimaraes.min-saude.pt

Com os melhores cumprimentos,
Ass.: Unidade de Farmacovigilância de Guimarães

Anexo XVI

Certificado de Participação no Programa de Formação “Atualizações em HIV/SIDA”

CERTIFICADO

Sintra, 30 de Maio de 2018

Certifica-se que:

Jorge Miguel do Vale Faria, participou no programa de formação “Atualizações em VIH/SIDA”, o qual integra um manual de formação para estudo, com uma duração de 45 horas, bem como uma aula de formação presencial realizada no dia 19 de Maio de 2018, no Porto, com a duração de 4 horas.

O responsável pela entidade formadora:

M. José Guedes da Silva
Manuel José Guedes da Silva

mjes
Manuel José Guedes da Silva
Clube de Saúde, Educação e Comunicação Audiovisual, Lda

Organização:
mjes
GILEAD