



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana dos Santos Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cold Chain of Vaccines in Africa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Márcia Ferreira, da Dra. Helena Amado, e da Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana dos Santos Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cold Chain of Vaccines in Africa” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Márcia Ferreira, da Dra. Helena Amado, e da Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Joana dos Santos Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015249528, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cold Chain of Vaccines in Africa” 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, 21 de outubro de 2020.

Joana dos Santos Pereira

(Joana dos Santos Pereira)

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia e a todos os professores, pelos ensinamentos transmitidos e por sempre me fazerem sentir que esta foi a escolha certa.

À Professora Doutora Olga Borges, pela ajuda prestada e pela motivação transmitida ao longo da elaboração desta monografia.

À equipa da BasePoint Consulting Services, pelo bom acolhimento e pela transmissão de conhecimentos que serão essenciais ao longo da minha vida profissional.

À equipa da Farmácia Luciano & Matos, por todos os conhecimentos transmitidos, por toda a compreensão, pela confiança e pelo crescimento profissional e pessoal que me proporcionou.

Aos meus pais, por todos os esforços que realizaram para me poder formar na área que escolhi, pelo apoio, pela compreensão, pelo carinho e pelo amor, sem eles nada disto teria sido possível.

A toda a minha família, especialmente à Daniela e ao Marco por todo o apoio ao longo destes anos e pelo espírito inalcançável de ajuda que sempre demonstraram.

À minha afilhada, Mara, por me arrancar sempre um sorriso e ser mais um motivo para me esforçar ao máximo para concluir esta etapa com sucesso.

Aos amigos de Coimbra em especial ao meu grupo das estrelas Jéssica, Catarina e Beatriz, por todos os momentos inesquecíveis, por todos os sorrisos, por todas as vivências que vou levar para a vida, todas as amizades que fiz foram essenciais para a melhor vivência desta etapa.

Aos amigos de sempre, por estarem sempre lá, por me apoiarem e compreenderem em todos os momentos.

Às minhas colegas de estágio, por tornarem esse momento ainda mais enriquecedor e pelo apoio e companheirismo sentido continuamente.

A Coimbra, cidade que vou levar sempre no meu coração!

Um obrigada!

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Basepoint Consulting Services	9
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Formação inicial.....	10
3.1.2. Desenvolvimento de capacidade de análise e espírito crítico	11
3.1.3. Autonomia e espaço próprio de trabalho.....	12
3.1.4. Desenvolvimentos linguísticos e técnicos	13
3.1.5. Bom ambiente de trabalho e bom acolhimento por parte da equipa.....	13
3.2. Pontos Fracos	13
3.2.1. Falta de informação por parte do cliente.....	13
3.2.2. Enfoque nos produtos cosméticos	14
3.3. Oportunidades.....	14
3.3.1. Plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) .	14
3.3.2. Reunião com clientes.....	14
3.4. Ameaças	15
3.4.1. Falta de informação científica e toxicológica	15
3.4.2. Duração do estágio	15
3.4.3. Produtos fronteira.....	16
4. Conclusão.....	17
5. Bibliografia	18

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	20
1. Introdução.....	21
2. Farmácia Luciano & Matos.....	22
3. Análise SWOT	22
3.1. Pontos Fortes.....	23
3.1.1. Plano de estágio	23
3.1.2. Bom acolhimento e bom ambiente de trabalho	24
3.1.3. Filosofia KAIZEN.....	25
3.1.4. ROBOT	25
3.1.5. Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)	25
3.1.6. Preparação de manipulados.....	26
3.1.7. Preparação individualizada da medicação (PIM).....	26
3.1.8. Funcionalidades Sifarma 2000®	27
3.1.9. Grupo Ezfy.....	27
3.1.10. Aplicação de conhecimentos teóricos	28
3.2. Pontos Fracos	28
3.2.1. Dificuldade de análise de receitas manuais	28
3.2.2. Dificuldade na associação nome comercial – Denominação Comum Internacional (DCI)	29

3.2.3. Dificuldade no aconselhamento em produtos de áreas como dermocosmética e veterinária.....	29
3.3. Oportunidades.....	30
3.3.1. Diversidade na tipologia de clientes	30
3.3.2. Participação em <i>webinar</i>	30
3.4. Ameaças	31
3.4.1. COVID-19	31
3.4.2. Sifarma 2000®.....	31
3.4.3. Tentativa de compra de MSRM sem receita médica.....	32
3.4.4. Medicamentos esgotados.....	32
3.4.5. Falta de confiança nos estagiários por parte dos clientes.....	33
4. Casos Práticos.....	33
4.1. Caso Prático 1	33
4.2. Caso Prático 2	34
5. Conclusão.....	35
6. Bibliografia	36
7. Anexos	37

MONOGRAFIA "Cold Chain of Vaccines in Africa"

Index of tables	43
Index of figures.....	43
List of abbreviations and acronyms	44
Resumo	45
Abstract	46
1. Introduction	47
2. Vaccine temperature sensitivity	48
2.1. Vaccine heat sensitivity	48
2.2. Vaccine freeze sensitivity.....	49
3. Strategies implemented by WHO.....	50
3.1. Vaccine Wastage Rate.....	50
3.2. Applicable guidelines and guides	51
3.2.1. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines	51
3.2.2. Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management.....	54
4. Breaking the cold chain - Africa	55
4.1. Knowledge of health professionals.....	55
4.2. Equipment.....	57
4.2.1. Equipment - Storage.....	58
4.2.2. Equipment - Transport.....	60
4.3. Distribution system	62
4.3.1. Controlled temperature chain.....	65
5. Solutions to increase vaccine stability.....	66
6. Conclusion.....	69
7. Bibliographic references.....	70



RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

Basepoint Consulting Services

Lista de Abreviaturas

CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
CLP	<i>Classification, labelling and packaging</i>
CPNP	<i>Cosmetic Product Notification Portal</i>
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MoS	Margem de Segurança
PIF	<i>Product Information File</i>
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
UE	União Europeia

I. Introdução

A visão do farmacêutico como um trabalhador exclusivo de farmácia comunitária tem vindo a mudar ao longo dos anos, muito devido ao crescimento da indústria farmacêutica e da formação cada vez mais abrangente e virada para as diferentes áreas profissionais.

Vários são os motivos que me suscitaram a curiosidade por esta área ao longo do curso como diversas unidades curriculares, entre elas: “Assuntos Regulamentares do Medicamento”, “Tecnologia Farmacêutica I, II e III”, “Gestão e Garantia de Qualidade” e “Farmácia Galénica”. Ao longo destas unidades curriculares foram abordadas diversas fases do circuito do medicamento, o que me suscitou curiosidade sobre cada uma delas tendo sempre tido em vista a realização de um estágio em indústria farmacêutica para uma melhor compreensão dessa realidade. O farmacêutico tem um papel fulcral em todas estas áreas e assume um papel muito importante ao longo de todas as fases do medicamento assim como de cosméticos e outro tipo de componentes ligados à saúde. Ao surgir a oportunidade de realizar o estágio na BasePoint Consulting Services vi uma oportunidade de melhor entender o papel do farmacêutico nestas etapas, pois embora não fosse um estágio diretamente ligado ao medicamento aborda aspetos legais de componentes ligados à saúde onde o farmacêutico possui um papel essencial.

Serve o presente relatório para analisar a minha experiência no estágio curricular realizado na empresa BasePoint Consulting Services que decorreu entre 6 de janeiro e 13 de março de 2020, sob orientação da Dra. Márcia Ferreira. Para a realização desta análise o método escolhido será a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) onde serão abordadas a dimensão interna e a dimensão externa dos fatores que influenciaram as vivências e conhecimentos adquiridos ao longo deste estágio.

2. Basepoint Consulting Services

A BasePoint Consulting Services foi fundada em 2015 e trata-se de uma empresa de consultadoria, sediada em Coimbra, com um campo de atuação em diversos produtos e serviços como cosméticos, biocidas, REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) & CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), suplementos alimentares e dispositivos médicos. De acordo com o amplo espectro de conhecimentos necessários na área de assuntos regulamentares a equipa possui formações académicas variadas e distintas sendo formada por duas mestres em Ciências Farmacêuticas, um licenciado em Farmácia Biomédica e uma jurista.

Dos serviços prestados pela empresa um dos que assume maior relevância é a legislação em torno dos cosméticos e de toda a documentação necessária desde as matérias primas até ao produto final, elaboração do seu *Product Information File* (PIF) e requisitos necessários para a sua correta rotulagem de acordo com o Regulamento (CE) N°1223/2009, 30 de Novembro relativo a produtos cosméticos e com a Decisão de Execução da Comissão de 25 de novembro de 2013, sendo deste modo a legislação válida a nível europeu. A empresa possui duas modalidades de ação, os serviços pontuais e o acompanhamento contínuo onde existe um apoio permanente das necessidades do cliente, este tipo de serviço torna a aplicação de todos os trâmites legais mais simples e permite o esclarecimento de todas as dúvidas de forma clara e rápida permitindo a criação de uma relação de confiança com o cliente. O seu campo de trabalho vai além do mercado português auxiliando na inserção de cosméticos no mercado europeu para fabricantes dentro ou fora da União Europeia (UE) [1].

3. Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa ferramenta de análise multifacetada onde são analisadas quer a dimensão interna – pontos fortes e pontos fracos, quer a dimensão externa – oportunidades e ameaças. Através deste método são expostos os pontos fulcrais do estágio e deste modo é realizada uma análise o mais completa possível. Na Figura I são apresentados os principais pontos desta análise e de seguida será realizada uma análise mais aprofundada de cada um deles.

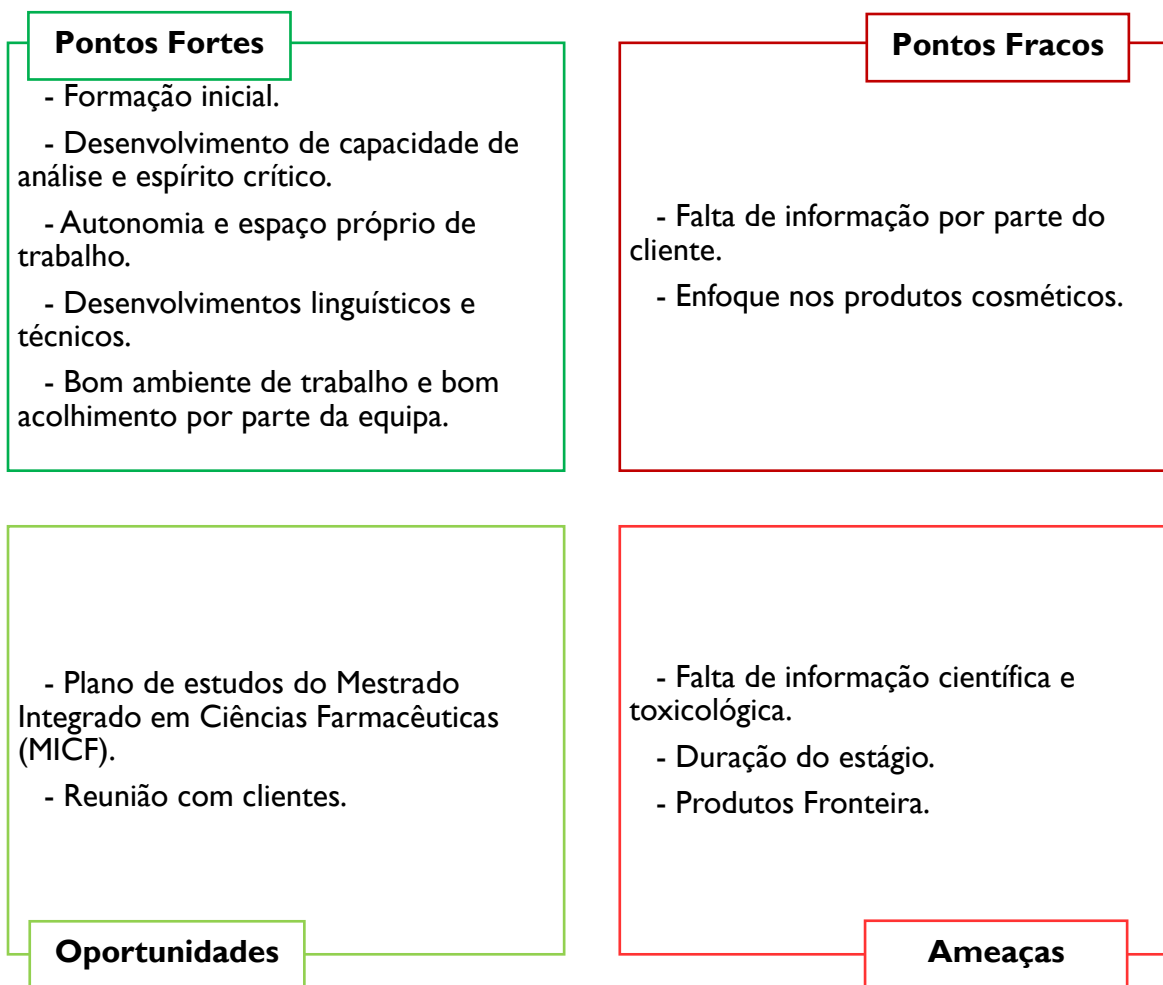


Figura 1 – Análise SWOT do estágio na BasePoint Consulting

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formação inicial

A empresa proporciona uma formação inicial tendo em vista as tarefas que irão ser desempenhadas posteriormente.

Esta formação tornou-se bastante útil para a compreensão de conhecimentos chave e definições base que são essenciais para a realização de todos os trabalhos realizados no decorrer do estágio. Uma das definições mais importantes é a definição de cosmético, de acordo com o Regulamento (CE) N°1223/2009, de 30 de Novembro relativo a produtos cosméticos, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir odores corporais” [2]. Esta definição e a sua correta interpretação são de extrema importância e deve estar sempre presente no pensamento de

quem lida diariamente com a legislação em torno deste tipo de produtos para evitar erros de classificação. Na formação inicial foi assegurado que esta noção era compreendida de forma correta e foram exemplificados vários exemplos de produtos para que fossem classificados como cosméticos ou não.

A formação permitiu também assimilar quais os passos essenciais para a introdução de um cosmético no mercado, sendo um dos mais importantes a criação do seu PIF que deve estar de acordo com a Decisão de Execução da Comissão de 25 de novembro de 2013 e ser atualizado sempre que necessário, pois é de extrema importância para a avaliação da segurança do consumidor face ao produto cosmético. O PIF é constituído por duas partes: A e B. A parte A tem uma vertente de exposição de todos os dados referentes às matérias-primas, com uma exposição objetiva e clara dos dados. A parte B consiste na avaliação da segurança do produto cosmético por parte do avaliador de segurança [3]. Outro dos passos essenciais consiste na submissão de informações no *Cosmetic Product Notification Portal* (CPNP) de informações relativas ao produto cosmético antes e aquando da sua entrada no mercado, esta submissão foi abordada de forma teórica na formação inicial e de forma prática no decorrer do estágio.

A rotulagem e o seu conteúdo também foram abordados nesta formação. Todos os componentes que esta deve conter e todas as alegações que não podem estar presentes foram analisadas e demonstradas. Foi inclusive fornecido um manual da empresa no qual é feita referência aos critérios que devem ser cumpridos para que as alegações estejam de acordo com o que é aceitável perante o Regulamento (UE) N°655/2013, de 10 de julho.

A formação contou com a explicação do propósito e utilidade do REACH&CLP. O regulamento REACH foi aprovado em 2007 pelo parlamento europeu e consiste no “registro, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos” sendo um dos seus propósitos essenciais a proteção da saúde humana e simultaneamente do ambiente face à utilização de substâncias químicas assegurando a circulação livre de substâncias [4]. O regulamento CLP refere-se à “classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas” e um dos seus propósitos essenciais é avaliar se uma substância ou mistura apresentam características que devam torná-la passível de uma classificação de perigo [5].

3.1.2. Desenvolvimento de capacidade de análise e espírito crítico

Várias das tarefas desempenhadas contavam com a capacidade de interpretação dos regulamentos abordados e das especificações de cada um deles. Um dos exemplos em que a capacidade de análise é muito importante é a avaliação da rotulagem de cosméticos, que deve

obedecer a uma listagem de informações obrigatórias e que não pode conter alguns termos que à primeira vista não parecem constituir um problema. Esta análise tem de ser executada com a maior atenção possível e todos os detalhes devem ser avaliados. Exemplo de situações que facilmente podem passar despercebidas e que constavam em alguns dos rótulos que tive oportunidade de avaliar ao longo do estágio são: o símbolo do ponto verde estar impresso de forma incorreta nomeadamente com as cores invertidas e/ou as proporções incorretas e a forma como a data de durabilidade mínima de um produto cosmético é apresentada. De acordo com o Regulamento (CE) 1223/2009, de 30 de novembro: “a própria data ou a indicação do sítio onde figura na embalagem é precedida do símbolo constante do ponto 3 do anexo VII ou da expressão: «A utilizar de preferência antes do final de...»”, em muitos dos rótulos analisados a expressão não se encontrava inscrita de forma correta, a falta da letra a no início da expressão configura uma irregularidade e torna o rótulo incorreto [2].

Todas as avaliações efetuadas a rotulagem e a alegações de cosméticos tiveram de ser realizadas com extrema atenção e por isso conduziram a um aumento da minha capacidade de análise e espírito crítico.

3.1.3. Autonomia e espaço próprio de trabalho

Durante o estágio foi-me proporcionado um local com um computador e uma conta de e-mail da empresa, o que me proporcionou maior autonomia e possibilidade de organizar o meu trabalho de melhor forma sentindo-me também parte da equipa. Ao longo do tempo foram-me apresentadas várias tarefas e foi-me dada a oportunidade de as realizar de forma autónoma com a possibilidade de esclarecer as minhas dúvidas sempre que necessário.

As tarefas foram-me atribuídas de forma sequencial, por exemplo antes da elaboração de um PIF realizei algumas das suas partes de forma separada para posteriormente ser mais intuitiva a sua realização integral. Para isso a parte inicial foi constituída pela análise do perfil toxicológico de várias substâncias, esta análise consiste em reunir as informações para todos os parâmetros toxicológicos que sejam relevantes para a formulação em causa. O PIF também contempla uma parte em que é realizado o cálculo da margem de segurança (MoS) para cada substância, na empresa esse cálculo é feito com recurso ao Microsoft Office Excel®, esse ficheiro só nos foi proporcionado após termos realizado os cálculos, para que os compreendêssemos de forma integral. A forma sequencial como estas tarefas me foram atribuídas fez-me compreender cada uma das partes que constituem o PIF para que no final estivesse apta a realizar a última parte que consiste na conclusão da avaliação e sua fundamentação. Todos estes passos foram realizados com auxílio sempre que necessário e

sob supervisão final o que me permitiu compreender os meus erros e corrigi-los da melhor forma.

3.1.4. Desenvolvimentos linguísticos e técnicos

Para a realização da maior parte das tarefas era necessário aceder a bases de dados que se encontravam em inglês, o que me fez estar em contacto permanente com esta língua que é de extrema importância na formação atual. Muitas das informações necessárias à realização do PIF estavam relacionadas com a toxicologia das diferentes substâncias, o que me levou a aprofundar os meus conhecimentos sobre diversas bases de dados como: *Cosmetic Ingredient Review (CIR)*, *Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)*, *European Chemicals Agency (ECHA)*, *Pubmed* e *Toxnet*.

Os meus conhecimentos sobre formatação de documentos, Microsoft Office Word® e Microsoft Office Excel® foram também melhorados através dos constantes ensinamentos que me foram transmitidos.

3.1.5. Bom ambiente de trabalho e bom acolhimento por parte da equipa

Durante todo o estágio senti apoio por parte de todos os elementos da equipa, o que foi extremamente importante para obter a confiança necessária ao longo do tempo para desempenhar as minhas tarefas da melhor forma e esclarecer as minhas dúvidas. O escritório comum para a maior parte dos colaboradores, sendo que cada um possuía o seu espaço de trabalho, permitiu uma melhor comunicação e uma melhor adaptação ao dia-a-dia da empresa. Devido ao facto de a equipa ser jovem e dinâmica existiu uma facilidade em estabelecer comunicação rapidamente e de forma natural, o que tornou a minha integração mais fácil e nunca ter sentido obstáculos em comunicar com nenhum dos seus membros.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Falta de informação por parte do cliente

Numa empresa como a BasePoint Consulting Services o trabalho depende em parte da informação fornecida pelos clientes sobre o produto final e as matérias-primas utilizadas, informações essas que por vezes não eram enviadas na totalidade, acabando por ser enviadas posteriormente. Um dos exemplos em que a informação por parte do cliente é essencial é na elaboração do PIF na parte A, nomeadamente na abordagem da composição qualitativa e quantitativa do produto cosmético em que é necessária a informação sobre as matérias-primas utilizadas, assim como a sua quantidade exata e na exposição das características físico-químicas das substâncias ou misturas em que deve ser fornecido o maior número de informações

possíveis para que sejam relatadas as características das substâncias, tais como, forma física, solubilidade, pureza, entre outras [3]. Estas informações também são essenciais na parte de cálculo de impurezas, assim como no cálculo da MoS. A falta de informações por parte do cliente tornou, por vezes, o meu trabalho incompleto em que a única solução foi aguardar pelo envio da informação em falta.

3.2.2. Enfoque nos produtos cosméticos

O campo de trabalho da BasePoint Consulting Services engloba cosméticos, biocidas, suplementos alimentares e dispositivos médicos esperava por isso ter interagido com mais áreas além dos cosméticos, mas é totalmente compreensível devido ao tempo de estágio que não tenha sido possível abordar outras áreas devido à complexidade e diversas facetas que estão associadas aos cosméticos e à sua legislação. Este enfoque nos produtos cosméticos acabou por me permitir ter um maior contacto com as tarefas associadas a estes e desta forma entender todos os passos necessários para a legalização de um cosmético e todas as etapas necessárias para o conseguir.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF)

Ao longo do curso do MICF da Universidade de Coimbra existem diversas unidades curriculares que abordam temas que consistiram numa base de conhecimentos que se revelou muito útil ao longo do estágio, tais como “Dermofarmácia e Cosmética”, “Assuntos Regulamentares do Medicamento” e “Microbiologia Geral”. Os conhecimentos adquiridos permitiram-me uma melhor perceção da definição de cosmético, o conhecimento sobre as formas farmacêuticas em questão e assim do seu nível de absorção, a interpretação da composição farmacêutica dos produtos cosméticos e associação com a função de cada matéria-prima na formulação, a capacidade interpretativa de regulamentos e leis aplicáveis e a interpretação de dados microbiológicos e de ensaios de estabilidade do produto final e das matérias-primas.

3.3.2. Reunião com clientes

Ao longo do meu estágio curricular tive a oportunidade de estar presente numa reunião com clientes referente à introdução de um produto cosmético no mercado. Estar presente na reunião fez-me encarar os clientes de forma diferente e perceber todas as suas inquietações e preocupações pois a criação de um novo produto acarreta custos iniciais que

podem representar um desafio não só pessoal, mas também financeiro e as incertezas face à aceitação por parte do público acabam por estar sempre presentes. Por isso, torna-se essencial transmitir confiança ao cliente, apoiá-lo em todas as etapas e aconselhá-lo sempre da melhor forma. Esse aconselhamento vai além da parte legal e vai desde o tipo de formulação que poderá ser mais adequada, ao tipo de embalagem que poderá ser mais apelativa e rentável.

Ao estar presente na reunião também me apercebi da capacidade que a empresa tem de ter face a diferentes realidades, pois possui vários tipos de opções de acompanhamento face às necessidades do cliente, desde serviços esporádicos a um acompanhamento contínuo, a traduções, ao encaminhamento das amostras para laboratório para realização dos estudos de estabilidade e segurança, à realização de auditorias para que o cliente esteja seguro da conformidade do seu espaço e procedimentos.

Estar presente na reunião fez-me encarar o cliente de forma mais humana e aperceber-me da influência que o trabalho da empresa iria ter na sua vida, para além do impacto como a forma de abordar os assuntos pode ter na sua interpretação.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de informação científica e toxicológica

Durante a elaboração de muitas tarefas foi necessário recorrer a bases de dados para a recolha de informação científica e toxicológica sobre diversas matérias primas, informação essa que, por vezes, era escassa ou inexistente para algumas delas. Uma das tarefas em que isso acontecia era na recolha de dados toxicológicos das matérias-primas para as diferentes vias de administração, informação essencial para provar a segurança do produto cosmético final. Essa recolha era efetuada em bases de dados como o SCCS, CIR ou ECHA, quando a informação necessária não estava presente nestes, o passo seguinte seria a pesquisa em artigos científicos, onde por vezes também não se conseguia obter os dados pretendidos. Esta falta de informação por parte destas bases de dados constitui uma ameaça na elaboração de diversos documentos, entre eles o PIF, essencial na legislação referente a produtos cosméticos dificultando assim a minha elaboração das funções que me foram atribuídas.

3.4.2. Duração do estágio

Tendo em conta as várias áreas de atividade da empresa o tempo de estágio não é suficiente para entrar em contacto com todas elas, mas se o objetivo principal for a formação na área dos cosméticos penso que o tempo é o necessário para aprofundar os aspetos relacionados com estes produtos. O tempo foi suficiente para a compreensão da forma como

o farmacêutico tem um papel ativo e essencial em todas as etapas de inserção de um cosmético no mercado e do seu acompanhamento posterior. Neste caso, uma duração superior do estágio seria útil para poder contactar com as outras vertentes de trabalho da empresa e perceber o papel do farmacêutico na área dos suplementos alimentares, biocidas e dispositivos médicos.

3.4.3. Produtos fronteira

Há casos em que a interpretação da definição de cosmético e a sua classificação podem suscitar dúvidas devido a diversos fatores como forma farmacêutica, forma ou local de aplicação entre outros, nesse caso, a avaliação terá de ser feita caso a caso. Na formação inicial ocorreu a análise de alguns casos para uma melhor interpretação e aplicação da definição e ao longo do estágio essa interpretação foi útil para que eu pudesse realizar uma correta avaliação de cada caso, mas por vezes essa classificação não era totalmente clara. Tendo em conta esses produtos a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) emitiu um manual com exemplos de diferentes casos de produtos fronteira e a melhor forma de os classificar de acordo com a definição presente no Regulamento (CE) N°1223/2009, de 30 de Novembro [6].

4. Conclusão

Como balanço final desta etapa concluo que a BasePoint Consulting Services excedeu todas as minhas expectativas, pela forma como fui bem acolhida fazendo-me sentir parte da equipa e por todos os conhecimentos que me foram transmitidos. O bom ambiente de trabalho e a disponibilidade constante de todos os membros da equipa em esclarecer as minhas dúvidas foi fulcral para um melhor desenvolvimento dos meus conhecimentos.

O estágio em indústria farmacêutica, em particular nesta empresa auxiliou-me numa melhor compreensão da realidade do mercado de trabalho e do papel que o farmacêutico pode possuir na área dos medicamentos, mas também em áreas como cosméticos ou suplementos, e da sua importância em cada uma delas. Embora durante o curso de MICF estejamos em contacto com todas essas vertentes é importante lidar com elas de perto para melhorar a nossa perceção, daí considerar que a oportunidade de estagiar em indústria farmacêutica é uma mais-valia.

Ao longo de todo estágio senti uma aprendizagem constante e importante para a minha formação e o desenvolvimento de competências de trabalho essenciais como responsabilidade, autonomia e aumento da minha capacidade de análise e dos meus conhecimentos científicos, tecnológicos e de investigação em diversas bases de dados. A forma sequencial como as tarefas me foram atribuídas levou-me a adquirir os conhecimentos e a assimilar todas as etapas de melhor forma.

Por todas estas razões concluo que este estágio foi fundamental para o meu trajeto académico e irei aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos no meu futuro profissional.

5. Bibliografia

1. BASEPOINT CONSULTING SERVICES - **Sobre nós**. [Acedido a 17 de junho de 2020]. Disponível em: <https://bpcs.pt/sobre-nos/>
2. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia – **Regulamento (CE) N°1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos (reformulação)**. Jornal Oficial da União Europeia. (2009).
3. Comissão Europeia – **Decisão de execução da Comissão de 25 de novembro de 2013 relativa a orientações para aplicação do anexo I do Regulamento (CE) n°1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos**. Jornal Oficial da união Europeia. (2013).
4. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia – **Regulamento (CE) N°1907/2006 do Parlamento e do Conselho de 18 de Dezembro de 2006 relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Directiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n°793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n°1488/94 da Comissão, bem como a Directiva 76/769/CEE do Conselho e as Directivas 91/155/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão**. Jornal Oficial da União Europeia. (2006).
5. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia – **Regulamento (CE) N°1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem e substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n°1907/2006**. Jornal Oficial da União Europeia. (2008).
6. EUROPEAN COMISSION – **Borderline products**. [Acedido a 17 de junho de 2020]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/borderline-products_en



RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Luciano & Matos

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

A farmácia é na maior parte das vezes um dos primeiros serviços a que o doente recorre aquando da necessidade de resolução de um problema de saúde, cabe-nos por isso a nós, farmacêuticos, transmitir todo o aconselhamento e orientação necessários para não afetar a confiança que a sociedade deposita em nós.

A visão da farmácia como um local onde apenas se procede à venda de medicamentos está errada, é muito para além disso, é um local onde se coloca o bem-estar do doente em primeiro lugar, quer no momento de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) com o contacto estabelecido com o doente de forma a que ele entenda a posologia da forma mais correta e adequada, quer no momento de dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com todos os conhecimentos e avaliação da situação em causa que isso exige, quer na prestação de serviços como medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, consultas de podologia, nutrição entre outras.

O atendimento tende a basear-se numa relação de confiança entre o doente e o farmacêutico, esta relação é primordial no estabelecimento de uma comunicação eficiente e é muitas vezes neste ato que se conseguem entender vários problemas assim como as suas causas e as dificuldades que o doente possui na correta toma da sua medicação. Esta relação de confiança é visível na maior parte dos atendimentos pela boa compreensão e visão dos doentes do papel do farmacêutico na sociedade.

O farmacêutico possui por isso um papel que vai muito além da dispensa de medicamentos, cabe ao farmacêutico aconselhar e auxiliar a população e assegurar uma toma correta dos seus medicamentos para que estes possuam um efeito seguro e eficaz como é esperado. Cabe ao farmacêutico o acompanhamento da evolução de diversas doenças pela medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a tensão arterial e a glicémia e a tentativa de adoção sempre que possível de medidas não farmacológicas por parte da população.

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICEF) culmina na realização do estágio curricular em farmácia comunitária. Serve o presente relatório para analisar a minha experiência no estágio curricular realizado na farmácia Luciano & Matos que decorreu entre 23 de junho de 2020 e 2 de outubro de 2020, sob orientação da Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado. Para a realização desta análise o método escolhido será a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) onde serão abordadas a

dimensão interna e a dimensão externa dos fatores que influenciaram as vivências e os conhecimentos adquiridos ao longo deste estágio.

2. Farmácia Luciano & Matos

Desde 1929 que a farmácia Luciano & Matos localizada à data na rua da Sofia se encontra em funcionamento. Em 1995 ocorreu a mudança para a atual proprietária e diretora técnica Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado e em 2009 a sua localização foi alterada para a Praça 8 Maio. Entre 2009 e 2019 integrou o grupo Holon e em 2019 integrou o grupo BIDS Circle, um grupo de otimização de compras, e o grupo Ezfy, um grupo de vertente profissional, virado para a melhoria contínua dos serviços prestados quer no atendimento quer nas intervenções realizadas na comunidade através da disponibilização dos recursos mais adequados que possui como campos de atuação a intervenção farmacêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico [1].

A farmácia Luciano & Matos possui como principal foco o cliente e o seu bem-estar, esta realidade reflete-se no atendimento quer na dispensa de medicamentos e outros produtos como suplementos alimentares e dispositivos médicos, entre outros, quer na medição e interpretação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, na prestação de serviços farmacêuticos como administração de vacinas e medicamentos e na Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Para além deste tipo de serviços prestados pelo farmacêutico possui um conjunto de serviços que visam uma melhoria da qualidade de vida da população tais como consultas de Podologia, Pé Diabético, Nutrição e Dermofarmácia.

A tipologia de clientes da farmácia é muito diversificada, desde clientes de ocasião, como por exemplo turistas, a clientes fidelizados, dentro deste grupo distinguem-se diferentes realidades, desde os que habitam na zona urbana até aos que provêm da periferia da cidade. A farmácia tem por isso de se adaptar de forma a responder às diferentes necessidades de todos os diferentes tipos de clientes.

3. Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa ferramenta de análise multifacetada onde são analisadas quer a dimensão interna – pontos fortes e pontos fracos, quer a dimensão externa – oportunidades e ameaças. Através deste método são expostos os pontos fulcrais do estágio e deste modo é realizada uma análise o mais completa possível. Na Figura I são apresentados os principais pontos desta análise e de seguida será realizada uma análise mais aprofundada de cada um deles.

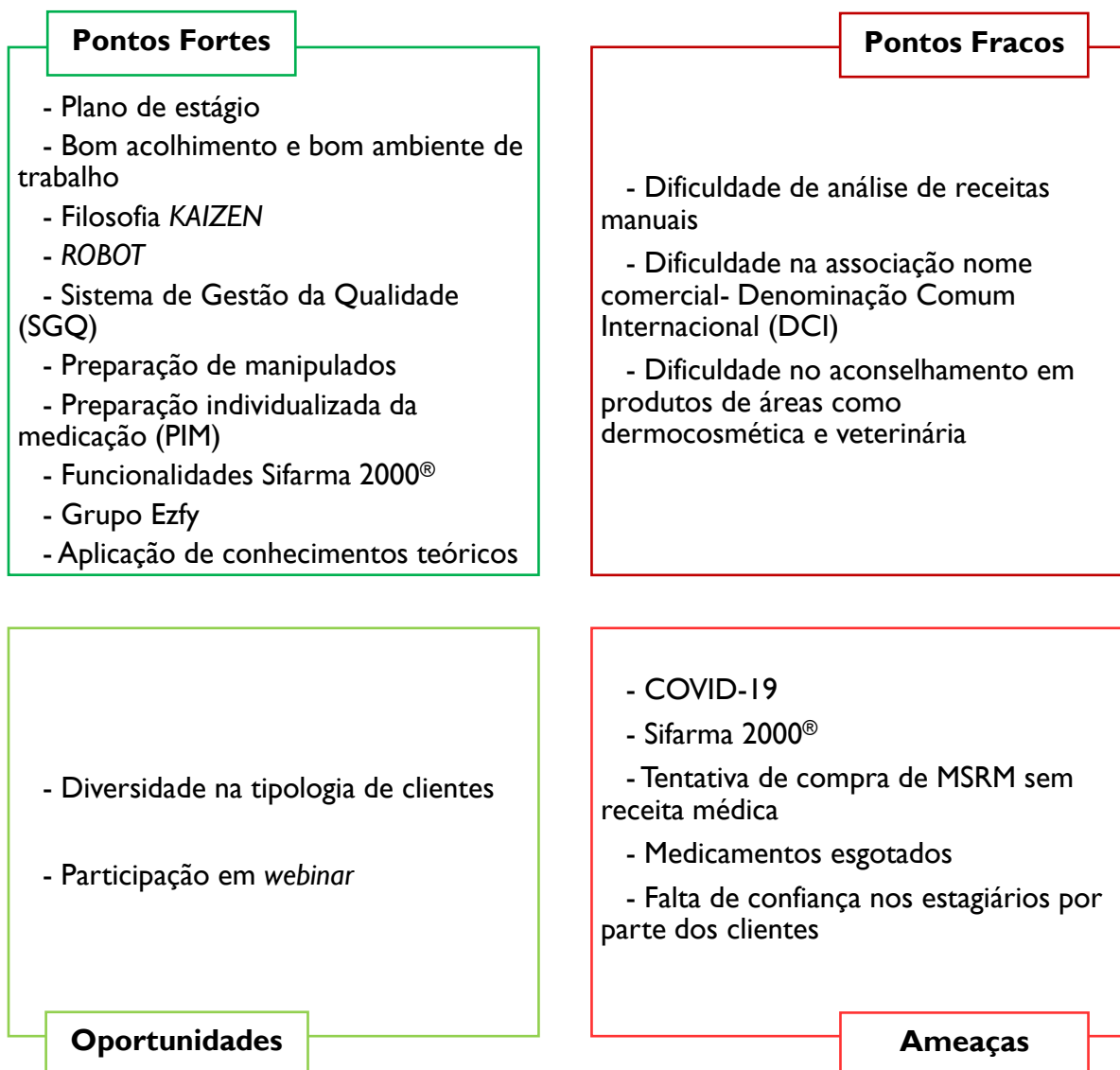


Figura 1 – Análise SWOT do estágio na Farmácia Luciano & Matos

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de estágio

O plano de estágio foi-me apresentado no primeiro dia o que facilitou a minha gestão das diferentes tarefas e a minha perceção das atividades realizadas. As funções executadas eram, sempre que possível, precedidas por uma componente observacional e a sua atribuição foi sequencial. O estágio iniciou-se pela visita à farmácia e explicação das atividades exercidas nos diferentes locais, posteriormente consistiu na arrumação dos medicamentos e outros produtos de venda na farmácia. Esta arrumação no *ROBOT*, em lineares de exposição ou gavetas de grupos específicos de medicamentos permitiu-me compreender a organização dos diferentes componentes na farmácia o que foi essencial nas etapas subsequentes. A etapa seguinte foi a receção de encomendas dos produtos com controlo dos prazos de validade e alteração dos preços quando necessário, todos estes passos foram realizados de acordo com

os procedimentos adotados pela farmácia. O passo seguinte consistiu na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como pressão arterial, colesterol total, triglicéridos e glicemia e o teste da bioimpedância seguido de atendimento ao balcão. A introdução ao atendimento foi feita de forma gradual começando com uma componente observacional e de explicação do modo de funcionamento do sistema de atendimento e das suas funcionalidades e de seguida com o aviamento de receitas de lares, o que permitiu uma adaptação progressiva pois este atendimento sem a presença do cliente possibilita o aumento da segurança e familiarização com o sistema informático culminando todo este processo no atendimento ao público. Os estupefacientes e psicotrópicos requerem atenção redobrada e estes grupos de medicamentos sofre processos de aprovisionamento, armazenamento e dispensa um pouco diferente de todos os outros, os registos de saídas e as cópias das receitas manuais digitalizadas referentes a estes medicamentos têm de ser enviados até ao dia 8 do mês seguinte para a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), enquanto estagiária tive também oportunidade de participar neste processo.

A forma como todas as etapas foram introduzidas de forma sequencial e progressiva com um conseqüente aumento da minha responsabilidade nas tarefas executadas fez-me contactar com as diversas atividades da farmácia e aplicar os conhecimentos adquiridos em cada fase no passo seguinte.

3.1.2. Bom acolhimento e bom ambiente de trabalho

Desde o primeiro dia de estágio que fui integrada na equipa e me senti parte dela. A forma sequencial como as tarefas me foram atribuídas permitiu que contactasse com todos os seus membros e tivesse oportunidade de estabelecer melhor comunicação com todos eles. A forma como todos se dispuseram a ajudar e a esclarecer as minhas dúvidas prontamente foi essencial para a minha adaptação e o modo como todas as tarefas se encontram distribuídas entre os elementos permite uma melhor organização e tornou mais fácil a resolução de diversas situações com que nos deparávamos no dia-a-dia pois desta forma era perceptível com quem deveria esclarecer as minhas dúvidas dependendo da sua etiologia. A atribuição de diversas tarefas ao longo do tempo fez aumentar o meu sentido de comprometimento para com a equipa e encarar todas as tarefas realizadas com sentido de responsabilidade e com o objetivo de fazer sempre o que considerava mais correto. O bom ambiente de trabalho foi um dos pontos fortes fulcrais pois desta forma todas as inseguranças e dúvidas iniciais sentidas facilmente eram ultrapassadas e senti sempre segurança em todos os membros da equipa o que tornou o estágio uma experiência muito enriquecedora ao nível das minhas capacidades profissionais, mas também ao nível do estabelecimento de relações profissionais saudáveis.

3.1.3. Filosofia KAIZEN

A filosofia *KAIZEN* significa mudar para melhor, *KAI* = mudar; *ZEN* = para melhor. A sua implementação visa a melhoria dos resultados de uma empresa, neste caso da farmácia, a longo prazo com um visível aumento da sua competitividade e conta com a participação de todos os seus colaboradores [2]. As medidas implementadas na farmácia decorrentes desta filosofia são diversas, tais como:

- Elaboração de um quadro que contém uma lista com os objetivos mensais da farmácia e tarefas a desempenhar pelos diferentes colaboradores e com alguns dos problemas existentes assim como a sua causa e forma de os solucionar. São efetuadas reuniões *KAIZEN*, com uma duração curta de cerca de 15 minutos para análise destes parâmetros.
- Organização a todos os níveis desde a delimitação de zonas para cada tarefa até à colocação de imagens sombra de cada objeto para o seu correto armazenamento.

A oportunidade de integrar uma equipa com este tipo de filosofia fez-me abordar as tarefas desempenhadas de forma mais organizada e compreender a importância da organização do espaço de trabalho assim como a possibilidade de presenciar as reuniões foi muito importante para uma melhor compreensão de todos os processos da farmácia e de como melhorar as tarefas a desempenhar.

3.1.4. ROBOT

A existência de um *ROBOT* na farmácia constitui uma ferramenta muito útil no armazenamento e gestão de *stocks*. Para além da poupança de tempo e rentabilização de espaço na arrumação de medicamentos permite também estabelecer uma melhor relação com o doente devido a um diálogo mais fluente pois não existe a quebra decorrente da ausência do farmacêutico para obtenção da medicação. A dispensa de medicamentos com receita médica torna-se mais rápida o que permite também ao farmacêutico focar-se mais no doente e não em questões logísticas de procura dos medicamentos. Considero este ponto muito importante no meu estágio pois a presença de *ROBOT* para armazenamento e subsequente chegada dos medicamentos ao farmacêutico é cada vez maior nas farmácias e desta forma já possuo experiência em trabalhar neste tipo de realidade.

3.1.5. Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ)

A farmácia Luciano & Matos possui um SGQ em conformidade com os requisitos da NP EN ISO 9001:2015. O SGQ prevê a abordagem por processos de todas as atividades da

farmácia desde a sua gestão, ao atendimento, serviços, projetos, aprovisionamento e recursos. Esta metodologia assente sob a qualidade prevê um desenvolvimento contínuo o que resulta na satisfação por parte do cliente. A aplicação de procedimentos/ instruções de trabalho/ *One Point Lesson* permite que todos os membros da equipa atuem de forma uniforme e obedeçam às metodologias previstas. Esta uniformidade de execução das tarefas reduz a possibilidade de erros e permite o aperfeiçoamento contínuo dos processos. O estágio numa farmácia com este tipo de organização foi uma mais-valia no meu percurso pois permitiu-me obter ensinamentos homogêneos por parte de todos os elementos da equipa visto que todos possuíam a indicação da melhor forma de realizar cada tarefa e assim todas as estratégias adotadas facilitaram o dia-a-dia, para além de melhorar o meu sentido planeamento e gestão.

3.1.6. Preparação de manipulados

A preparação de manipulados assume extrema importância pela necessidade de adaptação de um medicamento a um doente em específico e a sua elaboração pode ser realizada devido a diversos fatores como: não existência de um medicamento na forma farmacêutica requerida ou não existência de um medicamento na dose pretendida. Assumem particular relevância em tratamentos pediátricos e veterinários.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de realizar um manipulado: Suspensão oral de Espironolactona 5 mg/ml e Hidroclorotiazida 5 mg/ml. O pedido foi realizado por intermédio de uma farmácia e as informações que obtivemos foram que o doente se tratava de um bebé mas não obtivemos informação acerca da patologia associada a esta toma. O veículo utilizado para a preparação desta suspensão foi o *SyrSpend*[®] em detrimento do veículo para a Preparação de Soluções e Suspensões Oraís existente no Formulário Galénico Português pois perante a formulação o *SyrSpend*[®] apresenta um prazo de utilização (90 dias) superior ao que seria de esperar do veículo para a Preparação de Soluções e Suspensões Oraís (14 dias em frigorífico).

Durante a preparação do manipulado procede-se ao preenchimento da ficha de preparação e de seguida ao cálculo do preço de venda (Anexo I). Com posterior elaboração do rótulo (Anexo II) e dispensa ao cliente. A elaboração deste manipulado permitiu-me contactar de perto com diversas técnicas laboratoriais e aprofundar o meu conhecimento acerca da elaboração e procedimentos a cumprir aquando da sua preparação.

3.1.7. Preparação individualizada da medicação (PIM)

Existem vários doentes, muitos deles pertencentes a uma faixa etária mais velha e com vários problemas de saúde que podem sentir muita dificuldade em tomar a sua medicação de

forma correta devido ao elevado número de medicamentos que têm de tomar diariamente ou de outros problemas de saúde associados, como por exemplo problemas de visão. A pensar nesse tipo de doentes existe o serviço de PIM, este serviço visa a preparação da medicação semanal destes doentes dividida da seguinte forma: dia da semana e horas de toma. Desta forma, o doente apenas tem de retirar os comprimidos constantes no compartimento respetivo a esse dia da semana e essa hora de toma. Este serviço é realizado por farmacêuticos e é sempre corrigido por outro farmacêutico para reduzir ao mínimo os erros que possam ocorrer. Eu tive oportunidade de observar e de colaborar na realização de PIMs e na sua correção. Considero este um ponto forte do meu estágio pois fiquei a conhecer todo o processo inerente a este serviço, desde o preenchimento de toda a documentação necessária, ao registo de lotes e validades de todos os medicamentos utilizados, à distribuição dos comprimidos pelos compartimentos e posterior correção, culminando na entrega ao doente.

3.1.8. Funcionalidades Sifarma 2000®

O sistema informático Sifarma 2000® é utilizado na grande maioria das farmácias portuguesas e possui diversas funcionalidades que são bastante úteis no momento do atendimento. A grande parte das funções realizadas na farmácia é feita com recurso a este sistema, desde a receção de encomendas, à gestão de *stocks*, ao atendimento, entre muitos outros, estando todo o sistema e todas as suas funções interligadas. No momento do atendimento muitas das suas funcionalidades são essenciais tais como a informação científica que permite aceder a posologia, contra-indicações ou precauções que podem conter informações cruciais para um bom aconselhamento. Permite também verificar se um determinado medicamento ou produto se encontra disponível para encomenda, no ato de venda, o que é muito importante para poder responder às necessidades do cliente de forma adequada. Aprender a trabalhar com todas estas funcionalidades é algo que só se consegue com a prática e no dia-a-dia de trabalho, penso que o estágio foi muito importante para me familiarizar com este sistema e aprender a utilizar da melhor forma todas as ferramentas que o mesmo possui para nos auxiliar.

3.1.9. Grupo Ezfy

A farmácia Luciano & Matos pertence ao grupo Ezfy, este grupo é um grupo de serviços cujo principal objetivo é descomplicar a vida de pessoas que sofrem de doenças crónicas. Algumas das medidas adotadas pelo grupo passam pela criação de diferentes planos, que auxiliam a pessoa com doença crónica e desta forma promovem a preservação da sua saúde, para este acompanhamento é crucial o Ezfy Health Cloud, o *software* onde se efetuam os

registros e se gerem as tarefas destes programas. Um destes programas é o serviço de Primeira Dispensa, neste serviço é realizado o acompanhamento de doentes que iniciem a toma de um novo medicamento para uma patologia crónica, este inicia-se no momento do atendimento aquando da dispensa desse medicamento pela primeira vez e consiste no acompanhamento do doente para assegurar a correta toma do medicamento promovendo deste modo a adesão à terapêutica e a identificação e resolução de possíveis problemas que possam surgir relacionados com a sua toma. De seguida são realizados 2 contactos, por via telefónica ou presencial se o doente assim o preferir, no dia 7 e no dia 14 após o atendimento. Nestes contactos é avaliado se a toma do medicamento está a ser realizada de forma correta e se o doente possui dúvidas a esclarecer sobre a medicação, são também sugeridas soluções para alguns problemas que possam ter surgido decorrentes da nova terapêutica [3]. Não tive a oportunidade de realizar este plano mas acompanhei de perto alguns destes programas compreendendo assim a forma como estes se efetuam e como se deve fazer a abordagem ao doente de forma a que este tenha confiança no farmacêutico e diga todas as informações que por vezes pode ter tendência a omitir, como esquecimentos ou interrupção da toma de um medicamento devido a diversas causas como mau estar ou efeitos secundários que associa à nova terapêutica.

3.1.10. Aplicação de conhecimentos teóricos

Ao longo do curso de MICF muitas unidades curriculares transmitem conhecimentos que são essenciais para o estágio curricular em farmácia comunitária e sinto que todas elas foram essenciais e que apliquei muitos dos conhecimentos que me foram transmitidos. Por exemplo, parte da determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos já tinha sido realizada nas aulas e a sua interpretação que é de extrema importância para aconselhamento ao cliente também já tinha sido previamente abordada. Aquando do atendimento senti que os conhecimentos que me tinham sido transmitidos ao longo do curso eram cruciais para identificação das moléculas e suas funções no organismo de forma a prevenir duplicações e interpretar substituições de terapêuticas. Sinto por isso que o plano de estudos de MICF foi essencial para a realização deste estágio curricular da melhor forma.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Dificuldade de análise de receitas manuais

Embora a presença de receitas manuais na farmácia seja cada vez menor, ainda existem alguns casos, devido a exceções previstas, tais como: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês. Este tipo de receitas é muito mais

propenso à ocorrência de erros de cedência de medicação, quer seja por uma má compreensão da substância ativa ou do medicamento, da sua dose ou da quantidade de caixas a ceder. Devido a esta possibilidade de erros sempre que o atendimento se baseava numa receita manual tínhamos como indicação confirmar com um farmacêutico se o medicamento que estávamos a ceder seria o correto. Considero que esta dificuldade na interpretação foi um ponto fraco no meu estágio, mas que se foi tornando mais fácil com auxílio e com o desenvolver de uma maior confiança e segurança que se vai adquirindo com o tempo.

3.2.2. Dificuldade na associação nome comercial – Denominação Comum Internacional (DCI)

Esta foi uma dificuldade que senti principalmente na etapa inicial do estágio pois na maior parte das vezes os clientes apresentam a receita e comunicam os medicamentos que pretendem pelo seu nome comercial, ou perguntam se ainda têm determinado medicamento por aviar na receita. No princípio senti algumas dificuldades em fazer a ligação entre o nome comercial e a DCI, mas com o passar do tempo e o contacto direto com essas moléculas frequentemente comecei a processar essa informação de forma mais célere e imediata sem ter de recorrer ao Sifarma 2000® para analisar qual medicamento corresponderia àquela substância ativa. A fase inicial de estágio de arrumação e receção dos medicamentos foi também muito importante para o aumento da familiarização com as caixas e deste modo, para o estabelecimento desta associação.

3.2.3. Dificuldade no aconselhamento em produtos de áreas como dermatocsmética e veterinária

O plano de estudos de MICEF possui diversas unidades curriculares com o objetivo de transmitir conhecimentos que sejam úteis nos diferentes tipos de aconselhamento com que podemos ser deparados na realidade profissional de farmácia comunitária. Penso que o grande obstáculo nestes casos são os nomes comerciais e a grande variedade de marcas existentes. No caso de dermatocsmética existem diversas marcas e o aconselhamento dentro ou entre marcas pode tornar-se um pouco difícil inicialmente, a solução passa por nos familiarizarmos com os produtos existentes na farmácia para que possamos dar o melhor aconselhamento possível ao cliente, para isso as marcas possuem diversos materiais explicativos dos seus produtos. No caso dos produtos de veterinária, os clientes normalmente não vêm com um nome comercial em mente como acontece noutras situações, mas sim em busca de uma solução para um determinado problema, no início senti alguma dificuldade e pedi

aconselhamentos aos membros da equipa técnica da farmácia, mas com o tempo comecei a sentir-me mais à vontade para este tipo de aconselhamento.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Diversidade na tipologia de clientes

Existe uma grande variedade na tipologia de clientes da Farmácia Luciano & Matos, muito devido à sua localização. A maior parte dos clientes são os clientes fidelizados que habitualmente compram toda a medicação naquela farmácia e com os quais desenvolvemos uma maior relação de confiança, em muitos destes casos é necessário consultar os laboratórios habituais, pois como muitos deles pertencem a uma faixa etária mais velha identificam os medicamentos pela caixa e a alteração dessa caixa pode ser causa de confusão na posologia ou até mesmo levar a duplicações de terapêutica. Considerei importante estar atenta a todas as informações que me transmitiam para compreender se tomavam a medicação de forma correta, mas também porque aquela conversa pode ser uma das poucas oportunidades que têm para falar com alguém ao longo do seu dia.

O cliente de ocasião, como os turistas, possui necessidades diferentes, normalmente são situações mais pontuais e que requerem um maior aconselhamento face à escolha dos medicamentos mais adequados a cada situação. Os turistas tornaram-se também numa oportunidade de desenvolvimentos linguísticos de línguas estrangeiras como inglês e espanhol maioritariamente.

Ter a oportunidade de interagir com diferentes tipos de clientes com necessidades também elas distintas fez-me desenvolver diferentes componentes técnicas e comunicativas que considero que serão essenciais ao longo da minha vida profissional.

3.3.2. Participação em *webinar*

Em consequência da comemoração do Dia Do Farmacêutico a equipa do Ezfy organizou um *webinar*, no qual eu participei, que contou com a participação de cerca de 12 convidados oradores, entre eles, farmacêuticos, estudantes de ciências farmacêuticas, médicos, enfermeiros, criadores de conteúdos digitais e pessoas que vivem com a doença, entre outros. O tema do *webinar* era “porque não deve o farmacêutico ficar em casa” e foi transmitido em direto através do *Youtube*. Saliento esta situação como uma oportunidade do meu estágio pois permitiu-me abordar a minha experiência enquanto estagiária e ressaltar a importância do farmacêutico, para além disso penso que terá sido uma demonstração de confiança por parte

da entidade organizadora nos estudantes de Ciências Farmacêuticas. Esta participação permitiu-me ainda desenvolver as minhas capacidades de comunicação e análise.

3.4. Ameaças

3.4.1. COVID-19

A pandemia da COVID-19 veio afetar várias, se não todas as atividades de saúde e profissionais do país e de praticamente todo o Mundo. O meu estágio curricular na farmácia teve início mais tarde do que o previsto devido a esta pandemia.

A farmácia enquanto local de atendimento ao público teve de se adaptar para proteção de todos, clientes e colaboradores, novas rotinas tiveram de ser criadas. A aplicação de acrílicos nos balcões de atendimento e a utilização de máscara dificultaram, por diversas vezes, a comunicação com o cliente, comunicação essa que é essencial de parte a parte, da parte do cliente para que se perceba o que pretende e da parte de quem atende para que o cliente entenda todas as indicações que lhe são dadas. Falhas nesta comunicação e constantes interrupções para pedir que se repita mais alto dificultaram o atendimento e podiam ter levado a perda de informação. É nosso dever entender se o cliente compreende tudo o que lhe está a ser transmitido e repeti-lo quantas vezes forem necessárias, uma ajuda preciosa neste caso são as etiquetas que podem ser coladas nas caixas com a posologia pois desta forma asseguramos o seu correto entendimento. A pandemia da COVID-19 levou também ao cancelamento de diversas atividades como formações promovidas pelas marcas, como todo o meu estágio ocorreu durante a pandemia não tive oportunidade de participar em nenhuma dessas formações.

3.4.2. Sifarma 2000®

O Sistema informático Sifarma 2000® é um grande aliado e possui diversas funcionalidades úteis em todos os processos de uma farmácia, desde a receção de medicamentos até ao atendimento. Quando me refiro a este programa como ameaça é no sentido de algumas falhas de comunicação que por vezes ocorrem, como por exemplo no atendimento aquando do aviamento de receitas médicas eletrónicas, aconteceu o sistema não estabelecer a comunicação correta e não conseguimos ceder esses medicamentos. Esta falha causava algum desconforto no cliente e surtia em toda a equipa uma necessidade de tentar ultrapassar esse problema da melhor forma. Estas falhas eram de apenas alguns momentos, mas isso implicava que o doente estivesse disposto a esperar, o que por vezes não acontecia. A outra possibilidade seria a venda suspensa com posterior regularização o que implicava uma atenção redobrada da minha parte para não ocorrerem erros de cedência. Embora esta

situação tenha sido uma ameaça, pois o que pretendemos é atender o cliente da melhor forma possível e esta situação implicava um maior tempo de espera, acabou por me fazer desenvolver uma maior capacidade comunicativa com os clientes enquanto tínhamos de esperar que o sistema ficasse operacional.

3.4.3. Tentativa de compra de MSRM sem receita médica

Por várias vezes existe a tentativa de compra de MSRM sem a receita médica com as mais variadas justificações, tais como: esquecimento da receita médica em casa, ser estrangeiro e por isso não ter uma receita médica válida, não conseguir estabelecer contacto com o médico, não se ter apercebido que a prescrição médica já se encontrava fora da validade da prescrição ou que a percentagem de comparticipação não compensava em relação ao preço da consulta. Nestes casos é necessário avaliar sempre a razão risco/benefício e o cliente na maior parte das vezes não reagia da melhor forma quando percebia que não se podia ceder aquele medicamento sem a respetiva prescrição médica válida e entendia a não cedência como algum tipo de ataque argumentando que noutra sítio já tinha comprado sem a receita médica. Na minha opinião este pensamento por parte dos clientes foi uma ameaça e tornou o momento do atendimento um momento desconfortável cuja única solução é argumentar e justificar da melhor forma possível razões para não o poder fazer.

3.4.4. Medicamentos esgotados

Durante o meu estágio deparei-me diversas vezes com a impossibilidade de encomendar determinado medicamento para atender às necessidades do cliente. Neste caso é necessário identificar duas situações distintas:

-Quando o medicamento esgotado possui alternativas idênticas em que a diferença é apenas o laboratório, neste caso existem pessoas mais recetivas que não demonstram nenhum tipo de problema em mudar de laboratório, mas também existem casos em que a pessoa se mostra receosa pois associa determinada caixa a determinada doença e posologia, nesse caso tentei sempre explicar tudo da melhor forma para evitar confusão por parte do doente.

-Quando o medicamento esgotado não possui alternativas idênticas e não existe forma de na farmácia ceder uma alternativa, nestes casos a única solução é a ida ao médico para obtenção de uma nova prescrição de outro medicamento, solução esta que as pessoas nem sempre aceitavam da melhor forma.

Considero estas situações uma ameaça porque geravam, por vezes, um clima de desconfiança no momento do atendimento pois a maioria das pessoas não aceitam o facto de um medicamento estar esgotado. Nestes momentos tentava explicar da melhor forma que a farmácia, nada pode fazer quanto a essa situação e que não pode interferir de forma nenhuma, sendo a única alternativa aguardar que o medicamento volte a estar disponível no mercado.

3.4.5. Falta de confiança nos estagiários por parte dos clientes

Muitas das vezes os clientes não sentiam a confiança necessária para que o atendimento fosse realizado por estagiários e nessas situações demonstravam mais à vontade em ser atendidos por um membro da equipa que estivesse há mais tempo na farmácia. Com o tempo e com uma convivência frequente, esta realidade foi-se alterando e foi-se estabelecendo uma relação de confiança estimulada também por todos os membros da equipa que demonstravam confiança em nós e transmitiam-no aos clientes. Assim, com o passar do tempo as pessoas mostraram-se mais recetivas ao atendimento por parte do estagiário e esta ameaça foi ultrapassada.

4. Casos Práticos

4.1. Caso Prático I

Uma senhora com cerca de 40 anos pediu-me para aviar uma receita que continha CLAVAMOX DT (875 mg amoxicilina/125 mg ácido clavulânico, comprimidos revestidos por película), no decorrer do atendimento questionei se já alguma vez tinha tomado este medicamento e se tinha sentido algum efeito ao nível gastrointestinal, visto que a diarreia é um efeito secundário muito frequente na toma deste medicamento, tendo obtido uma resposta positiva da sua parte [4]. Após questionar se possuía algum problema de saúde a nível gastrointestinal, imunitário ou de outra etiologia e obtendo uma resposta negativa aconselhei o PROLIF®. O PROLIF® (250 mg, *Saccharomyces boulardii*) apresenta-se sob a forma de cápsulas e está indicado no tratamento sintomático de diarreia aguda e na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos em pessoas com idade superior a 7 anos, é um probiótico e por isso tem como ação repor a flora intestinal [5]. Finalizei o atendimento com a informação da posologia, no caso do PROLIF® a toma deve ser realizada 1-3 vezes por dia, antes das refeições, a duração de tratamento depende de cada caso e deve ser no mínimo durante a toma do antibiótico podendo-se prolongar durante alguns dias. No caso do antibiótico a indicação de toma era de 12/12 h durante 8 dias, de forma a diminuir a intolerância gastrointestinal e potenciar a absorção dos princípios ativos aconselhei a sua toma no início das refeições [4].

4.2. Caso Prático 2

Uma senhora com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia com umas borbulhas pequenas que causavam alguma comichão, localizadas na área dos braços e dos joelhos, há cerca de 2 dias. Não tinha começado nenhuma medicação recentemente nem possuía doenças conhecidas associadas. Após confirmação com um dos farmacêuticos da equipa cedi o CETIX[®] (10 mg de cetirizina) e indiquei a toma de 1 comprimido por dia fazendo a ressalva de que são comprimidos para chupar [6]. Propus à cliente a vinda à farmácia após uma semana para avaliar o estado das borbulhas. Após 5 dias a cliente voltou à farmácia, a extensão de borbulhas tinha já diminuído, mas após um diálogo apercebi-me de que apenas tinha tomado o CETIX[®] durante 2-3 dias pois não sentiu melhora imediata e queria algo de ação local pois pretendia um efeito mais rápido por considerar as borbulhas pouco estéticas. Após confirmação com um dos farmacêuticos da equipa e verificação de que não tomava medicamentos hipoglicemiantes orais, insulina, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides ou anticoagulantes protrombopénicos, cedi hidrocortisona 10 mg/g em creme fazendo a ressalva de que a aplicação deveria ser efetuada 2 vezes por dia, no máximo de 7 dias, em camada fina e sem aplicação de penso oclusivo. Alertei para a necessidade de ida ao médico se não ocorressem melhoras durante esse período ou ao verificar irritação ou sensibilização após aplicação do medicamento, que nesse caso deveria ser interrompido de imediato [7] [8]. Sugeri também a continuação da toma do CETIX[®] mas alertei para a não desistência nos primeiros dias como já tinha sido acontecido previamente.

5. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária é um passo muito importante no percurso acadêmico de um estudante de Ciências Farmacêuticas, consiste no culminar de todos os anos de curso e na aplicação de muitos dos conhecimentos adquiridos nas mais diversas unidades curriculares.

A Farmácia Luciano & Matos prima pelo constante espírito inovador e por não ter medo de arriscar, estas características são essenciais para um estagiário, para que perceba que a profissão de farmacêutico está em constante inovação e que a mudança é na maior parte das vezes positiva e todos os desafios devem ser encarados da melhor forma possível. O bom acolhimento por parte de todos os colaboradores fez-me sentir sempre parte da equipa o que foi fundamental para a minha boa integração na rotina da farmácia e boa compreensão de todos os processos inerentes a este ramo.

O papel do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicação, inclui um bom atendimento, a prestação de serviços e o acompanhamento dos doentes ao longo da sua vida e durante o estágio apercebi-me da importância que o farmacêutico pode ter na população e como pequenos gestos podem significar muito para quem está do outro lado do balcão.

Destaco desta análise os pontos fortes e as oportunidades que me fizeram crescer não só como profissional, mas também como pessoa, mas tenho a realçar também os pontos fracos e ameaças pela forma como me fizeram encontrar alternativas e esforçar-me dia após dia para os superar tornando esta experiência ainda mais enriquecedora.

6. Bibliografia

1. Farmácia Luciano & Matos – **Manual da qualidade**.
2. KAIZEN INSTITUTE – **Sobre nós**. [Acedido a 03 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/sobre-nos.html>
3. Ezfy – **Primeira dispensa**. [Acedido a 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/l disp>
4. INFARMED – **Resumo das características do medicamento (CLAVAMOX DT)**. [Acedido a 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. INFARMED – **Resumo das características do medicamento (PROLIF®)**. [Acedido a 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. INFARMED – **Resumo das características do medicamento (CETIX®)**. [Acedido a 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. INFARMED – **Resumo das características do medicamento (Hidrocortisona Bluepharma)**. [Acedido a 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED – **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) (Hidrocortisona)**. [Acedido a 06 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Exclusiva+em+Farm%C3%A9cia+%28EF%29+Hidrocortisona/8f8e743a-db37-421f-9de8-049f389e848e?version=1.1>

7. Anexos

Anexo I – Ficha de preparação de medicamentos manipulados – Suspensão oral de Espironolactona 5 mg/ml e Hidroclorotiazida 5 mg/ml



FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Suspensão oral de Espironolactona 5 mg/ml e Hidroclorotiazida 5 mg/ml

Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém 0,5 g (ml) de espironolactona e 0,5 g (ml) de hidroclorotiazida

Forma farmacêutica: suspensão

Data de preparação: 21/09/2020

Número de lote: 16220

Quantidade a preparar: 50 ml

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Espironolactona	200491-E-1	Acofarma	Ph. Eur. 10.1	0,5g	0,25g	0,251g		
Hidroclorotiazida	17L-20-B02-355831	Fagron	Ph. Eur. 9.3	0,5g	0,25g	0,252g		
SyrSpend® SF pH4 (cereja)	20000326	Fagron	Fagron	q.b.p. 100ml	q.b.p. 50ml	51g		

Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material.	
2. Pesar a espironolactona e a hidroclorotiazida e transferir para almofariz de porcelana.	
3. Adicionar uma pequena quantidade de SyrSpend® SF pH4, de modo a formar uma pasta homogênea. (Não esquecer de agitar o frasco de SyrSpend® SF pH4 antes de usar!)	
4. Adicionar pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 em porções geométricas, agitando após cada adição de forma de obter uma suspensão homogênea.	
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	
6. Lavar o almofariz com pequenas quantidades de SyrSpend® SF pH4 com e juntar à proveta, até perfazer o volume de 50 ml.	
7. Transferir para um frasco de vidro âmbar.	
8. Fechar o frasco e rotular.	
9. Lavar e secar o material utilizado.	

Aparelhagem usada: Balança BL.01

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de Vidro Âmbar

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Frasco de vidro âmbar	200708-X-1	Acofarma
Tampa com abertura para seringa	4611-19	José Mestre

Capacidade do recipiente: 60 ml


Operador: 

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em local seco e fresco, no recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.

Operador: 

Prazo de utilização: 90 dias


Operador: 

Rotulagem




1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescritor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: 

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branca	CONFORME	
Odor	Característico a cereja	CONFORME	
Aspecto	Homogéneo	CONFORME	
Quantidade	50 ml \pm 5%	CONFORME	

Aprovado Rejeitado
 Supervisor:  21/09/2020

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

A posologia de 0,6 ml de 12 em 12 horas, assim como a dosagem das substâncias ativas (5 mg/ml cada) foram confirmadas com a Farmácia
 Uma vez que a consulta da criança foi adiada para _____, procedeu-se à preparação medicamento manipulado com a receita que já tinha sido previamente utilizada.
 A mãe do bebé teve indicação para continuar a administrar o medicamento até à próxima consulta.

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Espironolactona	5g	11,59 €	1g	2,318 €	x 0,25g	x 2,5	= 1,45 €
Hidroclorotiazida	25g	15,28 €	1g	0,6112 €	x 0,25g	x 2,5	= 0,38 €
SyrSpend® SF pH4	510g	24,34 €	1g	0,0477 €	x 51g	x 1,9	= 4,62 €
Total Matéria-Prima (A)							= 6,45 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacêutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Suspensão obtida por incorporação de subst. ativa em sist. pre-prep. industrial/	50 ml	5,05€	x 3	= 15,15 €
Valor adicional				x 5,05€	x 0,005
Total da Manipulação (B)					= 15,15 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materiais de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Frasco vidro âmbar 60 ml	0,31 €	x 1	x 1,2	= 0,37 €
Tampa com orifício para seringa	0,15 €	x 1	x 1,2	= 0,18 €
Total de Material de Embalagem (C)				= 0,55 €


P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
22,15 €	x 1,3	= 28,79 €
	I. V. A.	+ 1,73 €
	(D)	= 30,52 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:


Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
(E)			_____


PREÇO FINAL: (D) + (E) 30,52 €

Operador: _____ 

Supervisor: _____ 

Anexo II – Rótulo de um manipulado – Suspensão oral de Espironolactona 5mg/ml e Hidroclorotiazida 5 mg/ml

 Farmacia Luciano & Matos <i>Direção Técnica de</i> Maria Helena Costa Neves Correia Amado Praça 8 de Maio, 40 – 42 • 3000-300 Coimbra Telef. 239 822147/8 - Fax 239 824112		
<u>Lote:</u> 16220	<u>Data:</u> 21/09/2020	<u>Preço:</u> 30,52€
<u>Utente:</u>		
<u>Médico:</u>		
50 ml de Suspensão Oral de ESPIRONOLACTONA 5 mg/ml e HIDROCLOROTIAZIDA 5 mg/ml		
<u>Posologia:</u> Administrar 0,6 ml de 12 em 12 horas durante um mês OU segundo indicação médica.		
Medicamento para administração oral. Manter fora do alcance das crianças.		
Conservar a uma temperatura entre os 15 e os 25°C, no frasco bem fechado e ao abrigo da luz.		
Agitar bem antes de usar. <u>Pode utilizar até:</u> 21/12/2020		

 21/09/2020

MONOGRAFIA

“Cold Chain of Vaccines in Africa”

Index of tables

Table 1 - Freeze sensitive vaccines.....	49
Table 2 - Classification and temperature criteria for international shipment.....	52
Table 3 - Maximum recommended packed volume per vaccine dose.	53
Table 4 - Some of the equipment available in 60 health facilities evaluated.....	58
Table 5 - Availability of vaccine refrigerators at district and facility level in Cameroon.....	58
Table 6 - The main problems in the equipment and related factors based on CHAI's work experience.....	60
Table 7 - Vaccine carriers and cold boxes.....	61

Index of figures

Figure 1 - Heat sensitivity of vaccines.	48
Figure 2 - Vaccine Wastage Rate.....	50
Figure 3 - Relationship between the evaluated factors and the knowledge of the cold chain.....	56
Figure 4 - Satisfactory knowledge of professionals about the cold chain.....	57
Figure 5 - Example of a Vaccine Supply Chain in Zambia.	63
Figure 6 - Vaccine Vial Monitor and Peak Threshold Indicator.....	66

List of abbreviations and acronyms

CHAI	Clinton Health Access Initiative's, Inc
CTC	Controlled Temperature Chain
EBOV-GP	Ebola Glycoprotein
EPI	Expanded Programme on Immunization
EVM	Effective Vaccine Management
HERMES	Highly Extensible Resource for Modelling Supply Chains
HR	Human Resources
ILR	Ice-lined refrigerators
IPV	Inactivated Poliovirus
iSC	Immunization Supply Chain
IVB	Immunization, Vaccines and Biologicals
IVR	Initiative Vaccine Research Team
MMRV	Measles, Mumps, Rubella, Varicella
NNT	Neonatal tetanus
PAHO	Pan American Health Organization
PCM	Phase Change Material
PQS	Performance, Quality and Safety
SCM	Supply Chain Management
UNICEF	United Nations Children's Fund
VVM	Vaccine Vial Monitor
WHO	World Health Organization

Resumo

A cobertura vacinal tem vindo a sofrer um aumento ao longo dos anos, mas este crescimento tem abrandado nos países em desenvolvimento. Em particular, o continente africano é um dos mais afetados por esta realidade. Perceber as causas deste problema é a única forma de obtermos as soluções necessárias. Ao longo dos anos, diversas entidades, entre elas destaca-se a Organização Mundial da Saúde, têm apoiado os programas de vacinação e disponibilizado diretrizes e guias para os profissionais de saúde. Um dos problemas parece ser a quebra da cadeia de frio nas vacinas distribuídas e conseqüentemente perda de potência das mesmas. O grande objetivo da cadeia de frio reside na manutenção da temperatura no intervalo recomendado desde a sua produção, passando pelo seu armazenamento, até à sua distribuição ao consumidor final. Esta adquire extrema importância pois o processo de perda de potência de uma vacina está associado a uma ineficaz imunização e, por conseguinte, a uma perda de eficaz cobertura vacinal. Vários fatores foram abordados como possíveis causas para este ineficiente processo, entre eles destacam-se os fatores que afetam o grau de formação dos profissionais de saúde, os equipamentos disponíveis para armazenamento e entrega de vacinas e os processos de distribuição muitas vezes desadequados e com muitos passos intermédios que aumentam a probabilidade da ocorrência de erros. Várias abordagens têm vindo a ser tentadas para contornar estes problemas, desde sessões e projetos de profissionalização e melhoria da liderança dos recursos humanos envolvidos, até ao desenvolvimento de técnicas sob a melhor forma de distribuição das vacinas reduzindo ao mínimo o risco da sua exposição a temperaturas muito elevadas ou muito baixas, de congelamento. Uma das soluções mais esperadas consiste no desenvolvimento de técnicas para a obtenção de vacinas mais estáveis, como a liofilização. É de ressaltar os avanços que têm vindo a ser feitos ao longo dos últimos anos, mas ainda é necessário investimento e uma aposta ainda maior na investigação de modo a tornar possível a proteção das pessoas, de doenças para as quais existem vacinas.

Palavras-chave: imunização, cadeia de frio, vacina, sistema de distribuição, África.

Abstract

Vaccination coverage has increased over the years, but in last years this growth has decreased in developing countries, many of them in Africa, with this continent being one of the most affected by this reality. Understanding the causes of this problem is the only way to obtain the necessary solutions. Over the years, several entities have supported vaccination programs and made available several guidelines and guides for health professionals, among them the World Health Organization. The major cause of the problem then seems to be the break of the cold chain in distributed vaccines. The main objective of the cold chain is to maintain the temperature at the recommended range for maintaining the potency of vaccines from their production and storage to their distribution to the final consumer. This is extremely important because the process of loss of potency of a vaccine is irreversible and thus the loss of a unique opportunity for vaccination can occur. Several factors have been addressed as possible causes for this process, including factors affecting the level of knowledge of health professionals at the various levels involved, equipment available for storage and delivery and distribution processes that are often inadequate and with many intermediate steps that increase the likelihood of errors. Several attempts have been made to circumvent these problems already identified, from sessions and projects to professionalize and improve the leadership of the human resources involved, to the development of techniques in the best form of vaccine distribution, reducing to a minimum the risk of exposure to very high or freezing temperatures. One of the most expected solutions is the development of techniques to obtain more stable vaccines to temperature changes such as lyophilization. The advances that have been made over the last few years are to be noted, but investment and an even greater focus on research are still needed to solve this problem and protect people from diseases that would be easily preventable through vaccination.

Keywords: immunization, cold chain, vaccine, distribution system, Africa.

I. Introduction

Vaccination is the most important and cost-effective tool on the prevention and eradication of diseases [1]. According to the World Health Organization (WHO), two to three million deaths per year are prevented by vaccination [2]. Therefore, immunization plays a major role in the provision of health care and several efforts have been made to provide access to vaccines for everyone, but it is estimated that around 20 million children do not have access to immunization programs each year. Global vaccine coverage has held steady in recent years, rather than seeing steady growth [1].

It is necessary to take into account the composition of the vaccines that make them often unstable. This instability is related to the nature of the antigenic components and to the type of adjuvants used, whose use is often essential for a better immune response [3]. The WHO created a set of guidelines for vaccine's distribution and management with application on vaccine monitoring, storing and transportation, cold chain and safe-injection equipment management [4] [5].

Despite all programmes of vaccination implemented in Africa several studies show that immunization coverage is not increasing, and many people suffer from vaccine-preventable diseases every year [6]. In many cases the problem does not lie in the lack of vaccines, nor in the lack of support material for health professionals and government officials, so what will be the source of this lack of immunization coverage? One of the answers is the possible break in the vaccine's cold chain, which may lead to its deterioration and destruction.

The recommended temperature range for vaccines is between 2 °C and 8 °C. The cold chain aims to keep vaccines within that range during all lifecycle, it can be described as the storage and transport system for vaccines in appropriate condition until its arrival at the patient [7]. Exposure to temperatures outside this interval can occur due to several causes ranging from the factors related to the professional's knowledge to the lack of appropriate equipment to maintain the cold. Understanding where these errors occur is of paramount importance to correct them and thus improving health services [8]. Several solutions have been proposed, and the problem often lies in the lack of knowledge of the best way to implement them. It is important to understand what efforts have been made and the strategies that have been used to solve this problem.

2. Vaccine temperature sensitivity

Vaccines are biological products, their potency is a quantitative measure and it consists of the specific capacity of the vaccine product to reach the desired biological effect, which is established in an appropriate biological test according to the attribute of the product related to important biological properties [9]. Most of vaccines are sensitive to heat but there are also several that are sensitive to freezing. Heat sensitivity can be justified for instance by the death of viruses or bacteria in the case of the live attenuated vaccines by the action of heat. Freezing sensitivity exists because many of the existing vaccines have in its composition adjuvants. The antigens are adsorbed on adjuvant formulation and this state, which is a quality attribute of the vaccine, can be altered (antigen desorption) by exposure to excessive cold. Due to this sensitivity, only a few vaccines can be kept at temperatures below zero. Therefore, it is essential that all those dealing with vaccines know the recommended temperature ranges for their handling and storage [4] [7] [10].

2.1. Vaccine heat sensitivity

Vaccines are distributed in six categories according to their sensitivity to heat. Within each category the vaccines are organized alphabetically and not by heat sensitivity. It is important to note that data regarding freeze-dried vaccines apply only to the period before opening [7]. The heat sensitivity of vaccines is schematized in Figure 1.

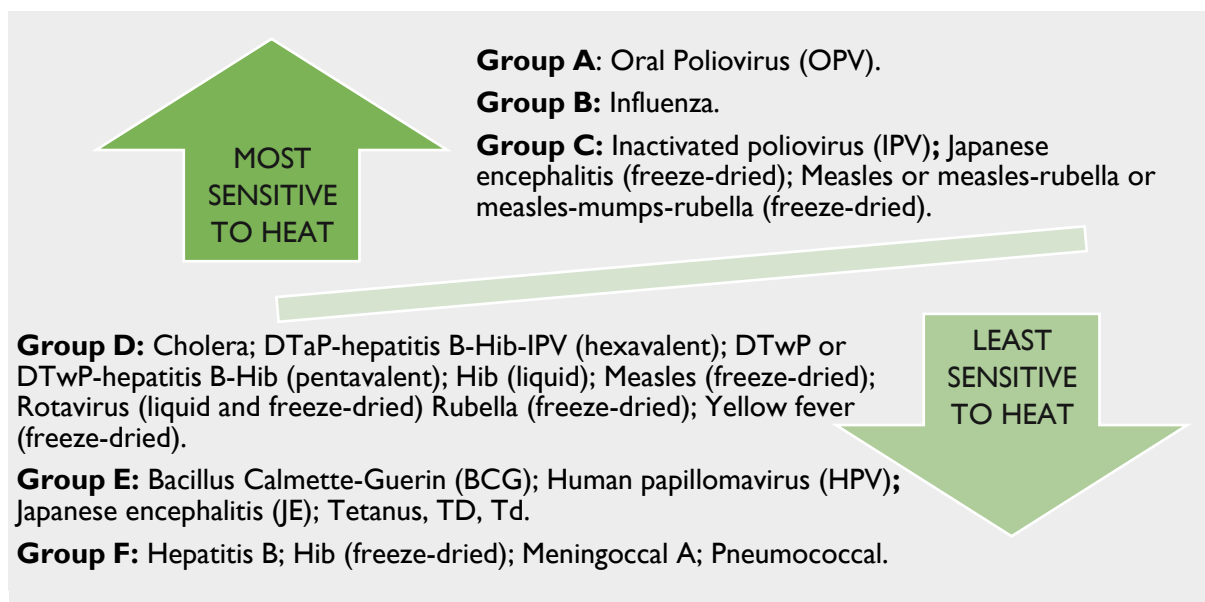


Figure 1 - Heat sensitivity of vaccines. Adapted from [7].

2.2. Vaccine freeze sensitivity

There are several vaccines that have to be protected from temperatures below zero. The list of these vaccines that cannot be frozen is present in Table I.

Table I - Freeze sensitive vaccines. Adapted from [7].

FREEZE SENSITIVE VACCINES
Cholera
DTaP-hepatitis B-Hib-IPV (hexavalent)
DTwP or DTwP-hepatitis B-Hib (pentavalent)
Hepatitis B (Hep B)
Hib (liquid)
Human papillomavirus (HPV)
Inactivated poliovirus (IPV)
Influenza
Pneumococcal
Rotavirus (liquid and freeze-dried)
Tetanus, DT, Td

The freezing of these vaccines must be avoided because it can lead to the loss of vaccine potency. For example, for the Inactivated Poliovirus (IPV) vaccine (provides immunogenicity for the 3 types of the poliovirus) a study was conducted with 2 types of this vaccine, one single-dose and the other multi-dose. The vaccines were subjected to freezing both in storage and in transport in order to simulate what can happen in the field. Their content of D-antigen was evaluated to assess its potency 'in vitro' by the ELISA method and tests were conducted using the rat model to assess its immunogenicity. The single dose vaccine did not show changes in the potency 'in vitro' in the ELISA test but the multi-dose vaccine showed a significant decrease in the amount of D-antigen after freezing at -20 °C for 7 days in poliovirus type 1 and type 3 and decrease in potency in type 2 close to significance. However, it was observed that the loss of D-antigen did not affect immunogenicity in rats. Although, the animal test was not performed according to the WHO IPV validation method and the animals only received one dose of the vaccine, which may have limited the observation of differences in immunogenicity [11].

3. Strategies implemented by WHO

WHO has developed, over the years, several tools to assist all types of entities involved in the vaccination process. At the level of the agencies that purchase vaccines for vaccination campaigns, such as United Nations Children's Fund (UNICEF), GAVI, Pan American Health Organization (PAHO), Revolving Fund, among others, it has an extremely useful resource to indicate which vaccines are able to be administered, the Pre-Qualification of Vaccines. The Pre-Qualification process guarantees the effectiveness and safety of vaccines that are part of immunization programs. This analysis is made according to WHO indicators and complies with a series of standards. After the vaccine passes through the prequalification process, it is introduced on the market and compliance with the standards continues to be monitored [12].

In order to reduce waste and ensure proper handling of vaccines, WHO has several techniques, including the Vaccine Wastage Rates Calculator and several Guidelines that address the processes to be followed in steps such as transportation and storage of vaccines. These strategies will be further addressed in the following points.

3.1. Vaccine Wastage Rate

As vaccines represent an important part of the costs in immunization programs, monitoring their waste is an important factor to consider in total costs of the immunization sessions. Until 2002, there were no official numbers referring to this waste, in that year, WHO published indicative rates of waste. These rates are still used today but may not demonstrate the exact context of the country and have limitations associated. With the purpose of overcoming these limitations WHO created the new WHO Vaccine Wastage Rates Calculator [13]. The importance of calculating this rate lies in a better forecast of the most suitable stocks, avoiding excesses or lack of vaccines and a better choice of vial sizes. Hence allowing an adequate and more complete planning for immunization sessions [13]. The Vaccine Wastage Rate considers several factors, as represented in Figure 2.

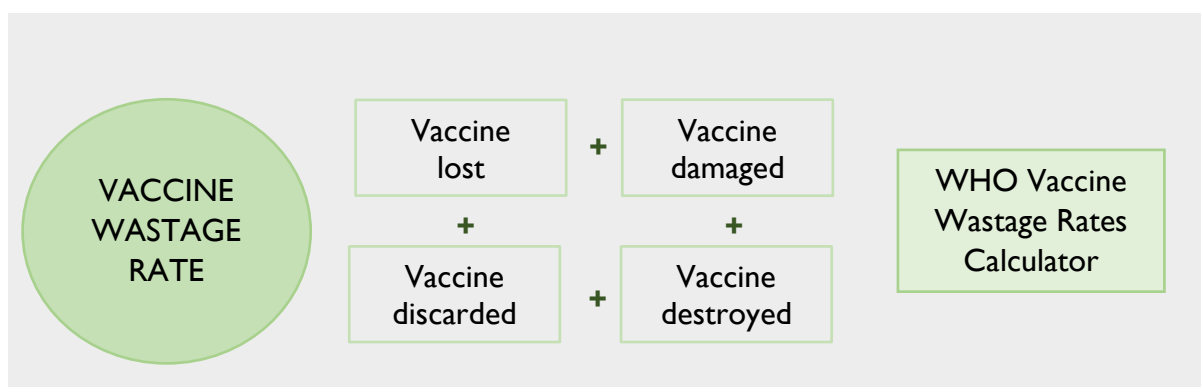


Figure 2 - Vaccine Wastage Rate. Data adapted from [13].

This rate includes a wide variety of waste situations since unavoidable and avoidable opened vial wastage rate and the rate of waste of closed vials per place of storage. Its calculation is performed through a calculation page accessible on the WHO website. This page allows the selection of different parameters such as year, region, vaccine, number of doses to be administered, among others. It represents a tool that is easy to handle and has a guide that explains the process of selecting the parameters [13].

3.2. Applicable guidelines and guides

The rate of vaccine-preventable diseases in Africa remains high despite all efforts to reverse this reality [6]. One of the sources for this problem could be the lack of the transposition or the implementation of the International guidelines by local official institutions which allows to support the necessary logistics of vaccine for transport to these countries, handling, maintenance/storage or distribution to more restricted places.

3.2.1. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines

The document *guidelines on the international packaging and shipping of vaccines* was produced by WHO's Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) in 2002 [5]. The IVB Department has as main objective vaccination of all people against vaccine preventable diseases and the intervention areas of this department are essentially three [14]:

- 1) Initiative Vaccine Research (IVR) team that make available leadership in the discovery or development of vaccines, taking into account diseases that are a threat to human health. In addition, they make the introduction of vaccines easier as well as their utilization, for example by collecting evidence and creating different resources to support vaccination programs what increases the acceptance of vaccination.
- 2) Vaccine implantation: make available applicable guidelines and standards.
- 3) Expanded Programme on Immunization (EPI) team that has as objective to make immunization services adequate, as available as possible, to make monitoring systems more effective and to associate different operations [14].

These guidelines are one of the most used in the area of immunization. They are widely referenced by UNICEF and PAHO [5].

In this document vaccines are distributed in 3 groups, according to their packaging needs for international transport, as represented in the Table 2. This classification takes into account their thermostability and presentation, WHO vaccine prequalification requirements

assume that these packaging requirements to meet temperature limits are met by vaccine producers [5].

Table 2 - Classification and temperature criteria for international shipment. Adapted from [5].

Class	Type of vaccine	Ambient temperature	Minimum temperature allowed	Maximum temperature allowed
A	OPV	+43 °C	No limit	+8 °C
B	BCG Hib(freeze-dried) measles MR MMR meningococcal A&C Yellow fever	+43 °C	No limit	+30 °C
C	DTP DTP-HepB DTP-Hib (liquid) DT IPV HepB Hib(liquid) Td TT	+43 °C	+2 °C	+30 °C
		-5 °C	+2 °C	+30 °C

Table 2 establishes the temperature range that vaccines of each group may be exposed according to the ambient temperature for at least 48 h. For example, inside the isolated package of vaccines belonging to class A, the temperature should never exceed +8 °C when exposed to a constant ambient temperature of +43 °C for at least 48 h [5].

According to the same document all vaccine consignments must be equipped with instruments for correct temperature monitoring. These devices should make it possible to determine exposures to temperatures that can damage vaccines what is especially useful for destination countries, in addition they must be able to determine where and when that exposure occurred and the size of the exceeded limits for procurement agencies. All specifications that these devices must comply with are mentioned in the same document [5].

These guidelines also have a table that address the choice of the most suitable storage volumes. It is important for countries that obtain vaccines through UN agency, for the forecast of the steps to be followed in the cold chain when they don't know prematurely the vaccines to be received. The table estimates the utmost volume per dose, and it should be warranted by vaccine producers that these maximums are not exceeded in these vaccines. Table 3 is a small part of the table to demonstrate how it is organized.

Table 3 - Maximum recommended packed volume per vaccine dose. Adapted from [5].

Vaccine type	Dose per vial	Cm ³ per dose
BCG (freeze-dried)	20	1.2
DTP, DT, Td, TT	10	3.0
	20	2.0

Information on the most appropriate labelling and packaging is also provided. According to that information the secondary packaging (packaging that has the primary packaging- vial or ampoule) must contain information about the content [5]:

- type of vaccine;
- name of the manufacturer;
- presentation;
- batch number;
- date of manufacture and expiry;
- quantity;
- storage conditions.

This information should appear on a label that should be attached either to the front and/or the top of the secondary package [5].

The tertiary packaging (outer package) must be distinctly identified with the following information [5]:

- final address;
- vaccine rush (in a language that fits to the recipient country);
- do not freeze (for vaccines to which this standard applies);
- box contents.

The information on the label must always take international transport into account. All labels should be fixed to the four sides of the box [5].

Guidelines also consider that the arrival of the vaccine to the destination, and some of the subsequent steps, is among the most important in this process. In these initial stages, delays and errors frequently occur. Various entities are involved, which combined with the fact that the information is time sensitive and must be transmitted in an exact way, makes it even more essential the existence of specific guidelines that assign responsibilities for each stage of the process. The guidelines describe the main elements of the process [5].

3.2.2. Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management

The document *Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management* was developed by WHO's IVB Department in 2008. It is aimed at mid-level managers and appears to replace the 1991 version. Its conception arises from the countless changes in immunization over time. This document has four well-defined fields of activity that consist of:

- 1) Estimating needs: predict what the vaccine and injection equipment needs will be. This forecast may focus on the population involved or previous consumption. This type of estimates makes it possible to make immunization sessions much safer in addition to reducing stock failures or avoidable wastage.
- 2) Storage: at this stage, it is necessary to consider two factors: vaccines and safe-injection equipment. For vaccines there are several conditions to be safeguarded, such as: temperature sensitivity and its relationship with the potency of the vaccines, photosensitivity, risk of freezing and expiration date. For safe injection equipment, the conditions are not so demanding, and it is necessary to consider several aspects such as cleaning, damp-proofing and the appropriate rotation of stocks. This guideline also includes which equipment is most recommended for the conditions in each location and how best to estimate what will be the necessary storage requirements as well as the existing capacity. Making an estimate of the necessary storage requirements, allows us to establish a relationship with the existing storage capacity and thus observe if all the necessary conditions are met.
- 3) Distribution and transport: for the system to work in the most appropriate way, it is necessary to define some parameters such as:
 - for each level: delivery period and quantities of equipment to be provided;
 - the appropriate route and transport.

The correct handling of conditioning ice packs is essential, for this it is necessary: organization to ensure that those needed are available and proper conditioning to prevent freezing of freeze-sensitive vaccines.

- 4) Monitoring and supervision: this step must be taken on a monthly basis. There are several factors to consider in order to control a correct supply, standing out:
 - Accessibility of immunization supplies;
 - Storage vaccine quality;
 - Waste of vaccines in terms of service provision;
 - Bundling of equipment (good quality vaccines, auto-disable syringes, safety boxes).

This monitoring and supervision also include stock and temperature control and reduction in vaccine wastage [4].

4. Breaking the cold chain - Africa

Maintaining vaccine quality in Africa has been identified as one of the main obstacles in immunization programs [15]. It was reported that more than 3 in 4 African countries suffered from a lack of an appropriate method for dealing with vaccines. This shortage leads to serious problems in the vaccine cycle, from its lack and therefore stockouts, to its waste due to expiration, or damage during its storage or transport. All these factors can lead to the loss of a vaccination opportunity that may not be repeated and therefore an irreversible loss at times [16].

There are several reports showing that vaccine coverage, especially for some vaccines, has stagnated or is even at risk of going down in Africa. One example of this stagnation is the DTP-3 vaccine: global immunization coverage increased substantially from 1974 to 2010, exceeding 85 %, from where fluctuations between 84 % and 85 % have been observed [6].

Conversely, there are situations where immunization coverage is high, but disease outbreaks caused by vaccine preventable diseases continue to occur, as in the case of Ethiopia for diseases such as neonatal tetanus (NNT) and measles [15]. One reason for this disease outbreaks is the loss of vaccine potency due to the break of the vaccine cold chain.

In the following points, some of these studies and some of the possible reasons for the break of the vaccine cold chain in Africa in the various stages of the process will be addressed.

4.1. Knowledge of health professionals

The Expanded Programme on Immunization (EPI), created by WHO, aims to expand vaccination programs worldwide [17]. This program has a set of guidelines for different types of vaccines [15]. Since its implementation in 1976, vaccination coverage has increased significantly in Africa [16].

The knowledge of health professionals about the needs of vaccines and the maintenance of the cold chain is recognized as a very important factor for the success of immunization campaigns and for maintaining the potency of vaccines throughout the process of storage, transport and administration. As stated before, WHO has developed guidelines and recommendations so that health professionals can have access to information and know all the steps to be followed. Diverse studies showed that one of the reasons for the break in

the maintenance of cold chain is the lack of knowledge of the content of the guidelines and how to implement them.

In a study carried out in Ezha district, Ethiopia, several factors that can affect the knowledge of workers involved in the cold chain were evaluated [15]. The relationship between their knowledge and these factors are presented in Figure 3.

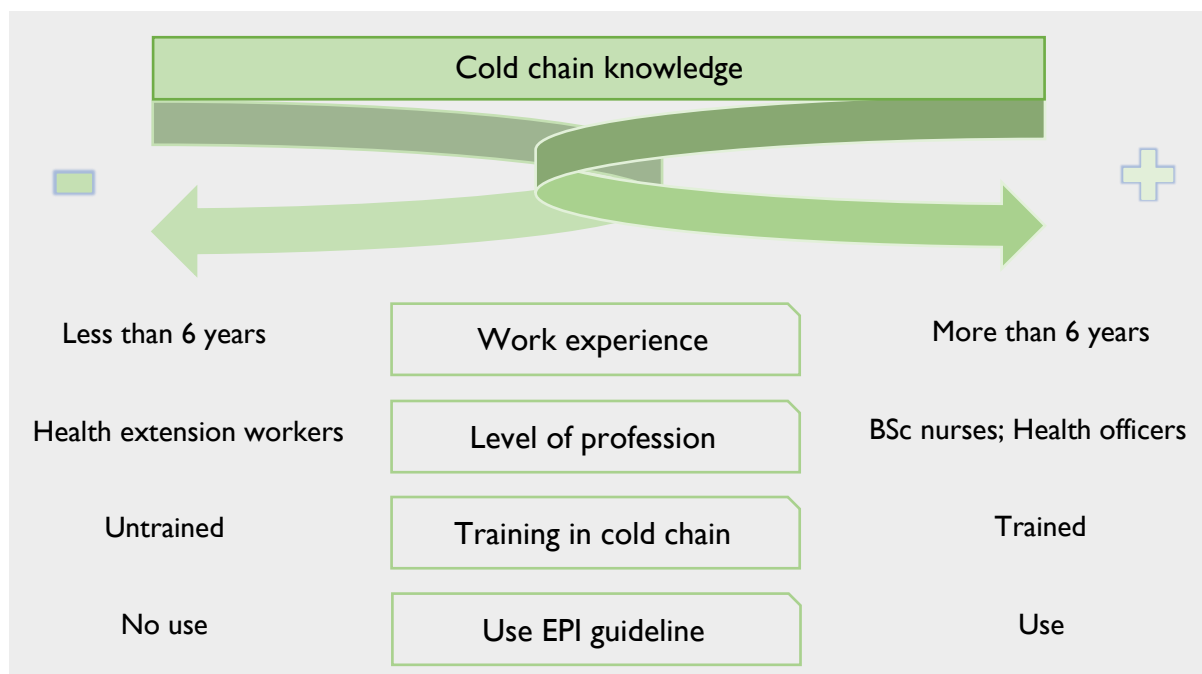


Figure 3 - Relationship between the evaluated factors and the knowledge of the cold chain. Data adapted from [15].

As can be seen in Figure 3 factors such as experience and professional level, training in the cold chain and the use of EPI guideline affect knowledge about the cold chain. For example, the greater the professional experience, in this case for more than six years, the greater the knowledge about the cold chain. The knowledge about the cold chain was studied through a face-to-face questionnaire to health professionals in which information was collected about the social and demographic characteristics of the area of operation, presence and state of refrigerators, questions about the maintenance of the cold chain and factors that affect this knowledge.

The knowledge of health professionals about the cold chain has been assessed for different regions of the African continent and in different studies [15]. Among these few studies, the results found are summarized in Figure 4.

Satisfactory knowledge of professionals about the cold chain	Ezha district, Ethiopia 2016 51.3 %
	Ethiopia 2011-2012 56 %
	Malaysia 2013 78.2 %

Figure 4 - Satisfactory knowledge of professionals about the cold chain. Data adapted from [15] [18] [19].

According to Figure 4, the percentages obtained demonstrate some discrepancy between them, this difference being justified by the motivation of the participants in the study and by the different levels of qualification assessed, where the highest percentage was obtained, Malaysia, all participants were medical doctors [15]. The results obtained, 51.3 %, 56 % and 78.2 % are below what would be expected, since the role of health professionals is extremely important for maintaining the quality of vaccines.

Being aware of the importance of this knowledge on the part of health professionals, several institutions have developed, over the years, support materials and guides for health professionals, including WHO, UNICEF, PATH, GAVI and VillageReach. These support materials range from guides, guidelines to various projects (described on reference [20]). One of these projects was the Project Optimize, implement in 2007 with 5 years of duration, a result of a partnership between WHO and PATH. The objective of this project was to finding ways to optimize supply chains to respond to an ever-expanding catalogue of vaccines [20] [21]. Another project with the name “People That Deliver Initiative”, implemented in 2011, consisted of a worldwide partnership to professionalize the supply chain. The method used was the continuous focus on Human Resources (HR) involved in the Supply Chain Management (SCM) and the taking of measures that enhance the request and supply of qualified professionals [20] [22].

4.2. Equipment

For the maintenance of the cold chain, equipment for maintaining the temperature is essential. However, this equipment is often not present and sometimes, when they are, they are not in the most appropriate conditions [23].

The WHO Performance, Quality and Safety (PQS) process pre-qualifies items and equipment so that it is possible to understand which ones are most suitable for use in vaccination programs [24]. The PQS devices catalogue was developed by WHO, and it

contains all devices (from cold rooms to refrigerators and injection devices) related to immunization prequalified by WHO. It also contains a scheme for choosing the most appropriate refrigerators for each situation and the reality of each location, as well as their benefits and disadvantages. Therefore, the choice of the correct equipment by the responsible authorities becomes more accessible [25].

4.2.1. Equipment - Storage

In a study carried out in Ethiopia, 60 health facilities were analysed. The results point to only 76.7 % of institutions with a functional refrigerator and 35 % with a functional generator for backup service, which means that only these 35 % had an immediate and viable alternative for power outages [8]. Some of the results are presented in Table 4.

Table 4 - Some of the equipment available in 60 health facilities evaluated. Data adapted from [8].

Equipment available	Percentage of health facilities
Functional refrigerator	76.7 %
Functional generator for backup service	35 %
Car/motorbike for vaccines transportation in case of power failure or refrigerator problem	46.6 %

In a study carried out in Cameroon, 189 health districts level and 4379 health facilities level were analysed. From the results obtained it was observed that there were places at health district and facility level without access to any type of refrigerator, 7 % e 38 % respectively [6]. The results are presented below in Table 5.

Table 5 - Availability of vaccine refrigerators at district and facility level in Cameroon. Data adapted from [6].

	Health districts level	Health facilities level
Equipped with a PQS refrigerator	75 %	2 %
Unequipped with any refrigerator	7 %	38 %
Equipped with broken refrigerators	3 %	14 %
Equipped with absorption (PIS) refrigerators	12 %	28 %
Equipped with domestic refrigerators	3 %	18 %

The percentage of institutions in Ethiopia of 76.7 % with functional refrigerators and health districts level in Cameroon of 75 % with equipment prequalified by WHO reflect values that are low, which indicates that the lack of appropriate equipment reflects one of the causes for the breaking of the cold chain. The percentage of only 2 % at health facilities level in Cameroon with refrigerators prequalified by WHO demonstrates that this problem of the lack of accessibility to adequate equipment still has a much more relevant role than one would expect [8] [6].

In addition to the lack of equipment, the lack of continuous electrical supply is another problem related to the maintenance of the cold chain. The choice of the most suitable equipment must be made according to the existing conditions and that is why there are parameters from different institutions for this choice. WHO recommendations are the use of solar refrigerators in places where electricity is less than 4 h a day and in other places, where the electricity is more reliable, the use of ice-lined refrigerators (ILR). The GAVI recommendations point to the use of solar refrigerators in places where electricity is less than 8 h a day, a broader criterion than the previous one. In addition, the use of solar refrigerators is still recommended, by GAVI, when there are power outages greater than 48 h [26]. A study evaluated whether these parameters would be the most appropriate, using Highly Extensible Resource for Modelling Supply Chains (HERMES), a software platform that allows to make a virtual simulation of the vaccine route. As a conclusion of this study, it was observed that the references provided by WHO and GAVI are reliable but that solar refrigerators have added value that may not be being used to the fullest even in places where the power grid is more reliable. For example, it has been observed that the total cost per dose of vaccine administered, under certain conditions, is lower. The counterpart of this equipment lies in the higher price than electric refrigerators, a difference in prices that can be compensated by the better performance compared to electric ones in the presence of small electrical interruptions during the day [26].

An article based on the Clinton Health Access Initiative's, Inc (CHAI) work experience in immunization programs reflects the main problems in the equipment and the factors related to these same problems [27]. The main problems are presented in Table 6.

Table 6 - The main problems in the equipment and related factors based on CHAI's work experience. Data adapted from [27]

THE PROBLEM	RELATED FACTORS
Old and outdated equipment	The recommended lifetime of this type of equipment is 10 years, it was found that 15 % to 50 % have already exceeded this limit.
Domestic refrigerators	As they are cheaper, they end up being easier to access which leads countries to use this type of refrigerator to cover 45 % of their needs.
Kerosene or bottled liquid petroleum gas refrigerators (absorption-type fridges)	The PQS catalogue warns for the risks associated with the use of absorption-type fridges, that stills to be frequent in several countries.



According to Table 6, the problems are often the type of equipment used/their years of use and the cause is frequently the lack of money. Some of the risks associated with absorption-type fridges referred to in Table 6 addressed in PQS catalogue are:

- LP gas refrigerator: risk of freezing vaccines by pilot lights under certain circumstances;
- Kerosene refrigerators: risk of freezing due to lack of automatic temperature control, in addition, this type of refrigerators can lead to explosions or fires due to incorrect handling;
- Absorption refrigerators: the stability of the appliance is essential for its correct functioning, such as being level and firm;
- Costs: Costs with this type of devices may be higher than other types of equipment [25].

4.2.2. Equipment - Transport

There are three main instruments used to transport vaccines: ice packs, cold boxes and vaccine carriers. Coolant packs are used to keep cold in others (cold boxes and vaccine carriers). As can be verified in Table 7 the big difference between vaccine carriers and cold boxes is their volume, the smaller ones being vaccine carriers [28] [29].

Table 7 - Vaccine carriers and cold boxes. Data adapted from [25] [29].

	Storage capacity	Main characteristics	
VACCINE CARRIERS	1 L to 2 L	<ul style="list-style-type: none"> - Isolated recipient. - Transport and storage during immunization sessions. 	
COLD BOXES	5 L to 50 L	<ul style="list-style-type: none"> - Bigger. - Isolated recipient. - Transport between locations. - Storage in immunization sessions. - Campaigns and dissemination activities. 	

Transport of vaccines for vaccination campaigns must be well planned to avoid either excessive heat exposure or accidental freezing. The loss of potency of some vaccines due to freezing during transport is well recognized. When a block of ice is removed from the freezer, it has extremely negative temperatures which can be as low as -20 °C. This temperature is not the most suitable for the storage of vaccines, especially those sensitive to cold due to the risk of freezing. For this reason, WHO advises the use of conditioned ice packs. These ice packs went through a partial defrosting process at ambient temperature until reaching temperatures around 0 °C. This process should be carried out by placing the ice packs in a single layer and a separation of 5 cm around them. The conditioning process implies that the centre of the ice block is surrounded by a small quantity of liquid. This process is verified by shaking the ice block, that is, when it is possible to hear the ice moving inside the block the process is complete. This check should be done every 10 minutes [30]. PATH studied this same process - conditioning - and concluded that the 5 cm distance around each ice pack is the most recommended and most efficient [31].

A study was carried out in Tunisia that aimed to reduce accidental freezing of vaccines during transport. The results consisted of a 13.8 % to 1.7 % reduction in the risk of accidental freezing. The program consisted of changing the shipping boxes (for boxes suitable for transporting products related to the health area) that previously consisted of domestic cold boxes and the application of temperature recording equipment, which performed a continuous registration. In addition to these measures, procedures were created for health professionals in the places where the study was applicable. A technology was also used to prevent freezing

of vaccines - Phase Change Material (PCM) - coolant packs were filled with this material, which, unlike water packs, used frequently, do not cause freezing of vaccines. The problem lies in the higher cost of this technology and the fact that its cooling requires an additional refrigerator [32].

When it is suspected that a vaccine may have inadvertently frozen there is a test that can be performed to confirm this freeze - shake test - this test can only be used for adsorbed vaccines. The reason that this test can only be performed for this type of vaccine is related to its reasoning, as it is based on the breaking of the lattice, the link between the adsorbent and the antigen, which happens in the case of vaccine freezing. This break leaves the adsorbent free which tends to agglomerate and form larger granules, which makes the sedimentation of particles of a vaccine that has undergone freezing process faster due to the greater weight of these granules formed by the adsorbent. The test itself consists in taking a vaccine vial from the same batch and the same producer as the one suspected of having been frozen and making that vial into the control vial. This control vial is purposely frozen and then left to thaw. Then, the two vials - the control vial and the test vial - are shaken and placed on a plain surface. The sedimentation rate is then assessed. If the speed is higher in the test vial, that is, if sedimentation occurs faster than the control vial, the test vaccine has been frozen and should be discarded. The same is true if the speeds are similar. Conversely, if sedimentation occurs more slowly in the test than in the control vial that means that the vaccine has not been frozen and is suitable for use [5].

4.3. Distribution system

It is important to understand how vaccines are distributed to understand where failures can occur and where changes can be made to make this distribution more efficient. The traditional distribution chain in Zambia consists of 4 levels of distribution [33]. The Figure 5 represents these levels of distribution.

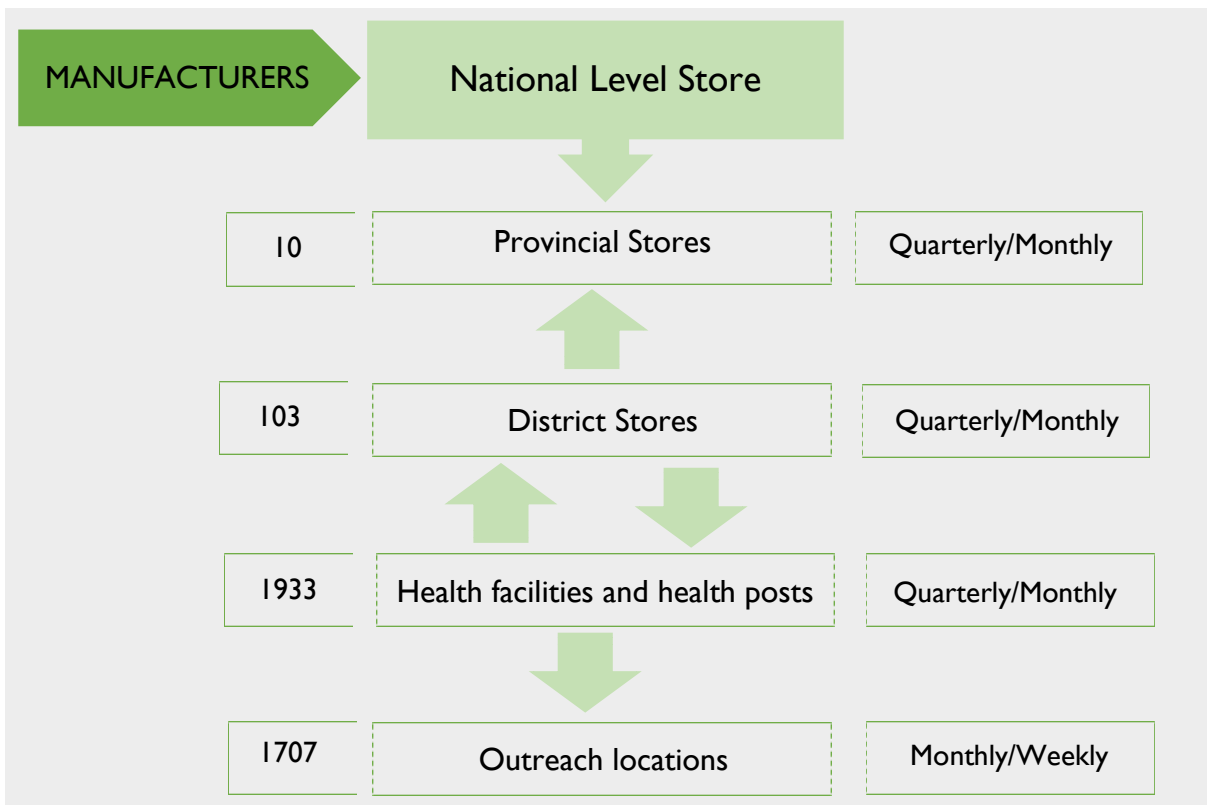


Figure 5 - Example of a Vaccine Supply Chain in Zambia. Adapted from [33].

As can be perceived from the design of Figure 5, the distribution occurs between different levels: from the national level store, to provincial stores, from where it occurs to district stores, with subsequent distribution to health facilities and from where it goes to outreach locations, the whole process happens in this order. For the most part, distribution is ensured to the next level by the previous level, for example: the national level store ensures distribution to provincial stores. But there are exceptions, for instance: in the distribution between provincial stores and district stores, district stores collect the vaccines from provincial stores. In the case of distribution between district stores and health facilities, it may be the case that district stores ensure the distribution to health facilities or health facilities pick up the vaccines from district stores. The transport takes place with cold boxes between the national and district levels and approximately one-third of the time between the district level and health facilities. Vaccine carriers are used to transport vaccines approximately two-thirds of the times between district level and health facilities. Delivery to outreach locations is carried out by the health facilities at each vaccination session and is carried out using cold boxes or vaccine carriers, transportation is carried out with the possible means-bicycle, trucks, among others [33].

Distribution chains have proven to be outdated and inefficient. The causes pointed out for this have been new vaccine development and the growth in population, both causes

contributed for the outdated of the existing methodologies applied in vaccine supply chains [34].

The redesign of the distribution can become a focal point to avoid breaking of the cold chain, so several studies have tested how changes in these distributions can influence the stability of vaccines. This change was tested in a study conducted in Benin and Mozambique [34].

It was evaluated for Benin among some redesigns, which would be the most advantageous, through HERMES, the conclusion was that the most advantageous would be the grouping of sub-district stores in a district store and the insertion of truck loops. The measures implemented were based on this model, such as direct delivery between the district level and health facilities, monthly, according to real time data of supply needs, among other actions such as assignment of new refrigeration equipment and training of technical staff, among others. As a result, Effective Vaccine Management (EVM) scores were significantly higher for distribution, infrastructure and vaccine management practices compared to baseline [34].

The changes made in Mozambique were part of a 5-year project and some of the measures were:

- removal of the district level as part of the distribution, being used as a warehouse with stock for emergency situations.
- the distribution between provincial store and health facilities started to be made directly through the introduction of loops in transportation [34].

Some of the observed results consisted of an increase in the coverage rate in the DTP3 vaccine, a decrease in stockouts and the fact that the implemented project proved to be more cost-effective than the control.

The results obtained demonstrate the applicability of changes in the distribution chain and may be the impetus for more countries to adopt similar measures [34].

Transport loops are often indicated as part of redesign plans, such as replacing a motorcycle with a truck and thus achieving delivery to 3 or 4 locations instead of 1 which would be the case with a motorcycle. The use of trucks therefore allows a trip to deliver vaccines to more than one location, which will bring logistic advantages [35].

Changes in distribution in Sub-Saharan Africa were studied and how this would affect the effectiveness of the distribution and storage process, for this was implemented two types

of changes in immunization supply chain (iSC) – redesign and outsourcing. Some of the measures taken in the distribution redesign are referred to below [16]:

Capo Delgado province: insertion of distribution loops and a more direct handover of vaccines with the distribution directly from the provincial level to health centres.

Nigeria (Kano State): distribution of solar refrigerators in target centres and elimination of Local Authority cold stores allowing vaccine distribution with fewer steps.

Regarding outsourcing, some the measures consisted of:

Nigeria: distribution in some facilities carried out by private transporter with direct deliveries from the State cold store to the selected facilities (bi weekly).

Western Cape province: transfer of certain parts of the distribution chain to a private service provider that was responsible for cold storage and distribution of vaccines. One of the measures was the direct transport from province to health centres.

The results pointed to a better availability of vaccine and consequently better coverage of immunization, in addition to these, a reduction in stock outs was also observed. Therefore, there was an improvement in the work environment. One of the most relevant observations was that sometimes increasing equipment is not enough to implement improvements [16].

4.3.1. Controlled temperature chain

Controlled temperature chain (CTC) is a method that allows vaccines to be subject to temperatures that are not within the range most recommended (2 °C to 8 °C). This exposure must not exceed a set period of time and must be carried out under specific conditions so that there is no risk of affecting the antigen. Furthermore, the exposure must not exceed 40 °C and must occur in the period immediately before administration. There are criteria for a vaccine to be subject to CTC, one of which indicates that the vaccine must be part of a specific campaign or scenario. The use of this method should not be seen as something usual, it should only be punctual. These criteria are defined by WHO. Vaccines must be able to withstand temperatures of at least +40 °C for at least 3 days and be licensed by regulatory authorities for this type of use with the presence of a label that specifies the necessary conditions.

Vaccines must also be accompanied by specific technologies like the vaccine vial monitor and the Peak Threshold Indicator [36]. Each vial must have a vaccine vial monitor (VVM). The part of the vial in which the VVMs are inserted depends on the kind of the vaccine, the insertion will be different from a freeze-dried vaccine to a liquid vaccine [37]. As shown in

Figure 6, the VVM consists of a circle with a square, initially the square is made up of a lighter colour than the circle. If the colour of the square gets darker or the same colour as the circle, the vaccine is not suitable for use. This colour transition is possible due to the material of which the square is composed - capable of detecting exposure to higher temperatures. The higher the temperature to which the vaccine is exposed, the faster the colour variation will occur. It is important to note that this transition caused by the association of temperature and time is irreversible and occurs gradually [37] [38].

Each carrier must have a Peak Threshold Indicator which consists of a card with a sticker. A colour change occurs (from light grey to black), as shown in the Figure 6, when exposure to a temperature higher than +40 °C occurs [39].

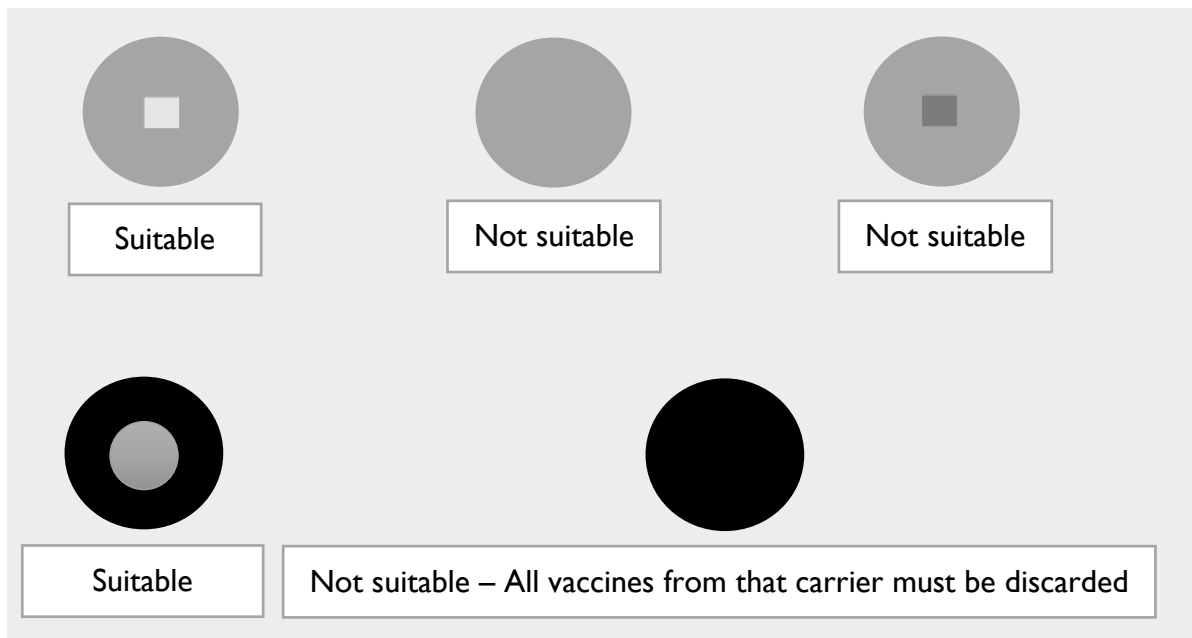


Figure 6 - Vaccine Vial Monitor and Peak Threshold Indicator. Data adapted from [37] [39].

5. Solutions to increase vaccine stability

Breaking the cold chain is a much more prevalent problem today than one would expect in view of all the advances that have been made in science and technology, proof of this are the figures presented in the previous points that show a high percentage of health professionals without the basic knowledge necessary for better monitoring of vaccines and that show the lack of appropriate equipment for the transport and storage of vaccines. In addition, there is a need to redesign the distribution system, as many are out of date in view of the growing number of new vaccines in vaccination programs [40] [41].

Many solutions have been pointed out as efficient in this fight for maintaining the vaccine potency, some of these solutions will be addressed below.

The combination of different vaccines in one vial with a well-established use was carried out and made available for commercialization, thus reducing the complexity of the program and providing a lesser possibility of errors, an example of this combination is the one that includes measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccines [3].

An alternative solution that is often addressed is constant temperature monitoring and improvement of existing systems [3]. Cold trace technology is one of these examples. The device consists of a cellular phone with a built-in temperature sensor, this sensor makes it possible to read and thus monitor the temperature. Its placement is made in the central part of the refrigerator. The records are made at previously defined time intervals and when a temperature anomaly occurs for a stipulated period of time, an SMS is sent to the responsible health professionals. If over a period of time the problem is not resolved, messages will be sent to the District EPI, and then to the Provincial EPI Officer if the necessary measures are not taken. The summary of data collected by Cold Trace is sent monthly to the Ministry of Health. This project relied on VillageReach in collaboration with Nexleaf for its implementation and evaluation in Mozambique [42].

One of the solutions often pointed out is lyophilization, it consists of several stages: freezing, primary drying and secondary drying. The water removal process takes place at reduced pressures and under specific low temperature conditions. There are several factors of concern during the lyophilization process, such as: changes in pH, occurrence of phase separation, low temperature, alteration of ionic strength or formation of crystals, among others. In order to obtain a stable vaccine without changes in its potency, it is essential to add stabilizers, lyoprotectants and cryoprotectants. It is therefore essential to take the lyophilization process into account when formulating the vaccine and to evaluate its potency throughout the process to obtain a stable vaccine [3].

In order to take advantage of this same technology - lyophilization - for vaccine stabilization, a study was conducted to evaluate a thermostable vaccine obtained using lyophilization in the presence of aluminium hydroxide. In this type of vaccines several factors must be taken into account to avoid that the initial freezing stage destabilizes the adjuvant, for instance in microparticulate adjuvants, agglomeration maybe induced by freezing which would result in a loss of vaccine potency. The way to circumvent this risk is to combine specific lyophilization conditions with an appropriate formulation. The comparison was made between

the liquid and lyophilized vaccine and the results obtained demonstrated that the immunogenicity was the same and that the incubation of lyophilized vaccine for 12 weeks at 40 °C did not affect its immunogenicity. The aggregation state of Ebola Glycoprotein (EBOV-GP) after 12 weeks at 40 °C was changed for the liquid formulation whereas the lyophilized formulation showed only minor changes. This change in the liquid formulation did not affect the immunogenicity of the vaccine but makes the liquid formulation more difficult to be accepted. Vaccine formulations containing aluminium hydroxide showed an antibody response in mice far superior to the formulation without aluminium hydroxide after the second administration, this reinforces the role of this adjuvant as a key to making the vaccine more immunogenic but becomes a challenge because in addition to ensuring the stability of the antigen in the formulation, it is also important to ensure the stability of the adjuvant [43].

As solutions, there is also the improvement of knowledge on the part of health professionals, the acquisition of better equipment for storage and transport and the redesign of distribution systems as discussed in the previous points.

6. Conclusion

Several studies and evidences demonstrated the break of the cold chain on the African continent and this is a reality well known by all the entities that have been developing several projects to improve the system. The importance of the cold chain is something that everyone is aware of since it allows to vaccinate people that live in long-distance places with difficult access. The existing conditions reported are inappropriate and therefore there is still a large percentage of lost vaccines due to expiry date or incorrect handling. One of the main problems lies in the distribution to the more remote places. So, several projects to implement new vaccine distribution systems have been executed and some of them have proven to be very promising. There is also an urgent need for the donation of appropriate refrigeration equipments for many locations because the use of inappropriate equipment can lead to very serious consequences for the vaccine stability. The development of temperature monitoring systems is something growing and very useful to evaluate the quality of vaccines after transport and storage, but the main goal has been to develop more stable vaccines, paving the way for a wide range of research into very promising new technologies. However, there is still a long way to go in researching and developing better ways to bring vaccines properly to all these populations.

7. Bibliographic references

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Vaccines and immunization** [Accessed on the 4th of April, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
2. LIN, Q., ZHAO, Q., LEV, B. - **Cold chain transportation decision in the vaccine supply chain**. European Journal of Operational Research. 283,1 (2020) 182-195.
3. KUMRU, O. S., JOSHI S.B., SMITH D.E., MIDDAUGH C.R., PRUSIK, T., VOLKIN, D.B. - **Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies**. Biologicals. 42,5 (2014) 237-259.
4. EXPANDED PROGRAMME ON IMMUNIZATION OF THE DEPARTMENT OF IMMUNIZATION, VACCINES AND BIOLOGICALS - **Cold chain, vaccines and safe-injection equipment management**. Geneva: World Health Organization, 2008. [Accessed on the 5th of February, 2020]. Available on the Internet: http://www.who.int/immunization/documents/MLM_module1.pdf
5. ACCESS TO TECHNOLOGIES TEAM OF THE DEPARTMENT OF IMMUNIZATION, VACCINES AND BIOLOGICALS - **Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines**. Geneva: World Health Organization, 2005. [Accessed on the 5th of February, 2020]. Available on the Internet: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005 /WHO_IVB_05.23_eng.pdf
6. YAUBA, S., HARMELLE, E.E., MARIUS, V.Z., JUDE, N., DELPHINE, K., CALVIN, T., CHRISTAIN, B., LEONARD E., ALAIN, B., MARIANNE, M., ROBINSON, M., HAMADOU, D., DIVINE, N. - **Availability and Status of Vaccine Cold Chain Equipment in Cameroon**. Journal of vaccines & vaccination. 10,400 (2019) 1-7.
7. DEPARTMENT OF IMMUNIZATION, VACCINES AND BIOLOGICALS - **Module 2: The Vaccine Cold chain**. Geneva: World Health Organization, 2015. [Accessed on the 5th of February, 2020]. Available on the Internet: https://www.who.int/immunization/documents/II P2015_Module2.pdf
8. BOGALE, H.A., AMHARE, A.F., BOGALE, A.A. - **Assessment of factors affecting vaccine cold chain management practice in public health institutions in east Gojam zone of Amhara region**. BMC Public Health. 19,1 (2019) 1-6.
9. NCITHESAURUS- **Vaccine Potency (Code C69183)**. [Accessed on the 14th of

October]. Available in the Internet: https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C69183%0A

10. GAVI THE VACCINE ALLIANCE - **Cold supply for hot demand**. [Accessed on the 5th of May, 2020]. Available in the Internet: <https://www.gavi.org/vaccineswork/cold-supply-hot-demand>

11. WHITE, J.A., ESTRADA, M., WELDON, W.C., CHUMAKOV, K., KOUIAVSKAIA, D., CARUANA, J.F., STEVENS, E., GARY JR, H.E., MAES, E.F., OBERSTE, M.S., SNIDER, C.J., ANAND, A., CHEN, D. - **Assessing the potency and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine after exposure to freezing temperatures**. *Biologicals*. 53 (2018) 30-38.

12. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Essential medicines and health products - About WHO prequalification of vaccines**. [Accessed on the 5th of May 5, 2020]. Available in the Internet: <https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/about/en/>

13. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Immunization, Vaccines and Biologicals - Vaccine wastage rates**. [Accessed on the 5th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/resources/tools/en/index1.html

14. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) Expanded Programme on Immunization (EPI)**. [Accessed on the 5th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/RFP_Consultant_Demand_Policy_Strategies_may2019.pdf?ua=1

15. YASSIN, Z. J., NEGA H.Y., DERSEH B.T., YEHUALA Y.S., DAD, A.F. - **Knowledge of Health Professionals on Cold Chain Management and Associated Factors in Ezha District, Gurage Zone, Ethiopia**. *Scientifica*. 2019 (2019) 1-7.

16. VOUKING, M. Z., MENGUE, C.M.A., YAUBA, S., EDENGUE, J.M., DICKO, M., DICKO, H.M., WIYSONGE, S. - **Interventions to increase the distribution of vaccines in sub-saharan africa: A scoping review**. *Pan African Medical Journal*. 32,14 (2019) 1-8.

17. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Immunization, Vaccines and Biologicals - The Expanded Programme on Immunization**. [Accessed on the 5th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/

18. ROGIE B., BERHANE Y., BISRA F. - **Assessment of cold chain status for immunization in central Ethiopia.** Ethiopian Medical Journal. 51,1 (2013) 21-29.
19. AZIRA B., NORHAYATI M.N., NORWATI D. - **Knowledge, Attitude and Adherence to Cold Chain among General Practitioners in Kelantan, Malaysia.** International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine. 5,3 (2013) 157-167.
20. BROWN, A. N., PROSSER, W., ZWINKELS, D. - **Who is preparing the next generation of immunization supply chain professionals?** Vaccine. 35,17 (2017) 2229-2232.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION- **Immunization, Vaccines and Biologicals - Project Optimize** [Accessed on the 15th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/optimize/en/
22. PEOPLE THAT DELIVER - **WHO WE ARE.** [Accessed on the 15th of May, 2020]. Available in the Internet: <https://peoplethatdeliver.org/ptd/about-us/who-we-are>.
23. LLOYD, J., CHEYNE, J. - **The origins of the vaccine cold chain and a glimpse of the future.** Vaccine. 35,17 (2017) 2115–2120.
24. QUALITY, SAFETY AND STANDARDS GROUP IN THE IMMUNIZATION, VACCINES AND BIOLOGICALS DEPARTMENT OF WHO - **PQS devices catalogue.** Geneva: World Health Organization, 2020. [Accessed on the 15th of May, 2020]. Available in the Internet: https://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **PQS devices catalogue - Pre-qualified equipment for the Expanded Programme on Immunization (EPI).** [Accessed on the 20th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=im-rf-communication-materials5960&alias=40027-pqs-devices-catalogue-2017-027&Itemid=270&lang=pt
26. HAIDARI, L. A., BROWN, S.T., WEDLOCK, P., CONNOR, D.L., SPIKER, M., LEE, B.Y. - **When are solar refrigerators less costly than on-grid refrigerators: A simulation modeling study.** Vaccine. 35,17 (2017) 2224-2228.
27. ASHOK, A.; BRISON, M.; LETALLEC, Y. - **Improving cold chain systems: Challenges and solutions.** Vaccine. 35,17 (2017) 2217-2223.
28. UNICEF - **Vaccine Carriers and Cold Boxes.** [Accessed on the 24th of May, 2020]. Available in the Internet: https://www.unicef.org/supply/index_74632.html

29. GAVI THE VACCINE ALLIANCE - **Cold Chain Equipment Optimisation Platform Technology Guide**. 2019. [Accessed on the 24th of May, 2020]. Available in the Internet: <https://www.gavi.org/sites/default/files/publications/Cold-chain-equipment-technology-guide.pdf>
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **EVM model standard operating procedures - Consolidated version, with user guide, version 3**. World Health Organization, 2013. [Accessed on the 20th of September, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/EVM_model_SOP_manual_EN_June_2013_compact.pdf?ua=1
31. PATH - **Study of separation distance during ice-pack conditioning**. Seattle: PATH, 2019. [Accessed on the 24th of May, 2020]. Available in the Internet: https://path.azureedge.net/media/documents/Test_report_Ice_Pack_Conditioning.pdf
32. LLOYD, J., LYDON, P., OUHICHI, R., ZAFFRAN, M - **Reducing the loss of vaccines from accidental freezing in the cold chain: The experience of continuous temperature monitoring in Tunisia**. *Vaccine*. 33,7 (2015) 902-907.
33. WEDLOCK, P. T., MITGANG E.A., HAIRADI L.A., PROSSER W.- **The value of tailoring vial sizes to populations and locations**. *Vaccine*. 37,4 (2019) 637-644.
34. PROSSER, W., JAILLARD, P., ASSY, E., BROWN S.T., MATSINHE, G., DEKOUN, M., LEE, B.Y. - **System redesign of the immunization supply chain: Experiences from Benin and Mozambique**. *Vaccine*. 35,17 (2017) 2162-2166.
35. LEE, B.Y., CONNOR, D.L., WATESKA, A.R., NORMAN, B.A., RAJGOPAL, J., CAKOUROS, B.E., CHEN, S., CLAYPOOL, E.G., HAIDARI, L.A., KARIR, V., LEONARD, J., MUELLER, L.E., PAUL, P., SCHMITZ, M.M., WELLING, J.S., WENG, Y., BROWN, S.T. - **Landscaping the structures of GAVI country vaccine supply chains and testing the effects of radical redesign**. *Vaccine*. 33 (2015) 4451-4458.
36. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Immunization, Vaccines and Biologicals - Controlled temperature chain (CTC)**. [Accessed on the 24th of May, 2020] Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/ctc/en/
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **What is VVM and how does it work?** [Accessed on the 24th of May, 2020]. Available in the Internet: [https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/What is VVM and how does it work.pdf](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/What%20is%20VVM%20and%20how%20does%20it%20work.pdf)

38. ERIKSSON, P., GESSNER B.D., JAILLARD P., MORGAN C., GARGASSON, J.B.L. - **Vaccine vial monitor availability and use in low- and middle-income countries: A systematic review.** *Vaccine*. 35,17 (2017) 2155-2161.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The controlled temperature chain (CTC): frequently asked questions.** [Accessed on the 24th of may, 2020]. Available in the Internet: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/resources/Controlled-Temperature-Chain-FAQ.pdf?ua=1
40. ASOWATA, O. E., ASHIRU, O. T., STURM A.W., MOODLEY P.- **Stability of a monovalent rotavirus vaccine after exposure to different temperatures observed in KwaZulu-Natal, South Africa.** *African Health Sciences*. 19,2 (2019) 1993-1999.
41. KRISTENSEN, D. D., LORESON, T., BARTHOLOMEW, K., VILLADIEGO, S.- **Can thermostable vaccines help address cold-chain challenges? Results from stakeholder interviews in six low- and middle-income countries.** *Vaccine*. 34,7 (2016) 899-904.
42. CHEKAI, Tafara - **Testing New Ways to Improve the Cold Chain.** (2014). [Accessed on the 24th of may, 2020]. Available in the Internet: <https://www.villagereach.org/2014/05/23/testing-new-ways-to-improve-the-cold-chain/>
43. CHISHOLM, C. F., KANG, T. J., DONG, M., LEWIS, K., NAMEJAR, M., LEHERER, A.T., RANDOLPH, T.W. - **Thermostable Ebola virus vaccine formulations lyophilized in the presence of aluminum hydroxide.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 136 (2019) 213-220.